

# 血药浓度和肾功能对利奈唑胺相关血小板减少的影响

肖莹<sup>1\*</sup>, 李淑娟<sup>2</sup>, 张弋<sup>2#</sup> (1. 天津医科大学第一临床学院, 天津 300070; 2. 天津市第一中心医院, 天津 300192)

中图分类号 R969.3; R558<sup>+.2</sup>; R978.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)46-4367-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.46.17

**摘要** 目的: 探讨应用利奈唑胺患者的血药浓度和肾功能对该药所致血小板减少的影响。方法: 采用前瞻观察性研究, 调查2012年8月—2013年8月某院应用利奈唑胺治疗的73例感染住院患者给药后第3、7、12天利奈唑胺的血药浓度。结果: 发生利奈唑胺相关血小板减少者21例(28.8%); 3例次(2.1%)血药浓度 $< 2 \mu\text{g/ml}$ ; 第3、7、12天血小板减少组的血药浓度均高于血小板未减少组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 第3、7、12天肾功能不全组患者血药浓度均高于肾功能正常组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 肾功能不全组与肾功能正常组血小板减少的发生率分别为65.2% (15/23)和12.0% (6/50), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 肾功能不全易导致血药浓度增高, 肾功能不全和血药浓度增高可能是诱发血小板减少的危险因素; 利奈唑胺血药浓度在不同患者中的个体差异较大, 需要通过血药浓度监测制订个体化给药方案。

**关键词** 利奈唑胺; 血药浓度; 肾功能不全; 血小板减少

## Effects of Blood Concentration of Linezolid and Renal Function on Linezolid-induced Thrombocytopenia

XIAO Ying<sup>1</sup>, LI Shu-juan<sup>2</sup>, ZHANG Yi<sup>2</sup> (1. The First Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore the effects of blood concentration of linezolid and renal function on linezolid-induced thrombocytopenia in patients who received the drug. **METHODS:** A prospective observational study was performed between Aug. 2012 and Aug. 2013. 73 patients who received linezolid therapy in a hospital were included. Blood concentrations of linezolid were monitored on 3rd, 7th and 12th day after medication. **RESULTS:** Linezolid-induced thrombocytopenia occurred in 21 patients (28.8%). A wide variability among patients was observed, and blood concentration of linezolid was lower than  $2 \mu\text{g/ml}$  in 3 cases (2.1%). The blood concentrations of linezolid in thrombocytopenia group were higher than non-thrombocytopenia group on 3rd, 7th, 12th day; there was statistical significance ( $P < 0.05$ ). The blood concentration of renal dysfunction group was higher than that of normal renal function group on 3rd, 7th, 12th day; there was statistical significance ( $P < 0.05$ ). The incidence of thrombocytopenia in renal dysfunction group and normal renal function group were 65.2% (15/23) and 12.0% (6/50), respectively; there was statistical significance ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Patients with renal dysfunction are more likely to have a high blood concentration of linezolid. In addition, high blood concentration of linezolid and renal dysfunction significantly affect the development of thrombocytopenia. A wide variability among patients was observed. Blood concentration should be monitored in patients in order to decide individual dosage regimen of linezolid in clinical practice.

**KEY WORDS** Linezolid; Blood concentration; Renal dysfunction; Thrombocytopenia

利奈唑胺是首个用于革兰阳性菌感染的噁唑烷酮类抗生素, 其肾毒性轻微, 临床常作为万古霉素的替代药物。利奈唑胺的血浆半衰期为3.5~6 h, 仅30%以原型经肾脏排泄, 其余70%主要在血浆和组织内通过吗啉环氧化, 即非酶途径代谢, 与细胞色素P<sub>450</sub>系统无关, 因此利奈唑胺的代谢清除不受基因多态性和肝肾功能影响。近年来该药致血小板减少的不良反应越来越引起人们的重视。有研究指出, 利奈唑胺引起的小血小板减少与患者的肾功能有关, 且与血药浓度呈依赖性<sup>[1]</sup>。本研究为前瞻观察性研究, 分析73例革兰阳性球菌感染患者, 探讨血药浓度增高和肾功能不全对利奈唑胺相关血小板减少的影响。

## 1 对象与方法

\* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 022-23626485。E-mail: xiaoying\_1105@163.com

# 通信作者: 主任药师, 硕士研究生导师。研究方向: 临床药学。电话: 022-23626485。E-mail: wing\_zh1821@sina.com

### 1.1 研究对象

2012年8月—2013年8月在我院应用利奈唑胺治疗的73例感染住院患者。排除标准: 利奈唑胺用药时间 $< 3 \text{ d}$ ; 患者年龄 $< 18$ 岁; 给药后数据不全病例。该研究经医院医学伦理委员会批准, 患者知情同意。

### 1.2 给药及监测方法

患者静脉滴注利奈唑胺注射液, 给药剂量为600 mg, q12 h, 每次持续滴注60~120 min。73例感染住院患者共监测到血药浓度143例/次, 采血时间为给药后的第3、7、12天。

血药浓度达稳态( $> 2 \text{ d}$ )后, 于下次给药前30 min内取1 ml静脉血, 记为谷浓度( $c_{\text{min}}$ )血样标本, 置于EDTA抗凝管中3 000 rpm $\times$ 10 min离心(离心半径16 cm), 取上清血浆置2 ml冻存管中,  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冷冻保存待检。用高效液相色谱(HPLC)法<sup>[2]</sup>测定利奈唑胺血药浓度。标准曲线范围为0.2~40  $\mu\text{g/ml}$ , 检测灵敏度为0.2  $\mu\text{g/ml}$ 。

### 1.3 方法

1.3.1 血小板下降判定标准。为了分析血药浓度、肾功能对血小板减少的影响,本研究将73例患者分为血小板减少组和血小板未减少组进行比较分析。

判定标准:①如果血小板基线值(开始治疗前血小板检测值)大于或等于正常下限(血小板计数 $\geq 100 \times 10^9 L^{-1}$ ),用药后血小板计数小于正常下限的75%。②如果血小板基线值小于正常下限(血小板计数 $< 100 \times 10^9 L^{-1}$ ),用药后血小板计数小于基线值的75%<sup>[3]</sup>。

1.3.2 肾功能判定标准。为得出肾功能与血药浓度的关系,肾功能按照肾小球滤过率(GFR)<sup>[4]</sup>分为:肾功能正常组( $> 60 ml/min$ )和肾功能不全组( $\leq 60 ml/min$ )。肾小球滤过率以内生肌酐清除率(CLcr)替代,则根据Cockcroft公式由血肌酐(Scr)计算出:

$$\text{男性: CLcr (ml/min)} = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量 (kg)}] \div [0.818 \times \text{Scr} (\mu\text{mol/L})]$$

$$\text{女性: CLcr (ml/min)} = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量 (kg)}] \div [0.818 \times \text{Scr} (\mu\text{mol/L})] \times 0.85$$

#### 1.4 统计学处理

所有数据应用SPSS 16.0软件处理,描述性数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对参数变量用*t*检验,非参数变量用Mann-Whitney U检验或卡方检验分析各指标的组间差异性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病例基本情况

本研究共计纳入73例使用利奈唑胺的患者,其中男性52例,女性21例;年龄18~95岁,平均(64.3 $\pm$ 20.6)岁;疗程4~18 d,平均(9.1 $\pm$ 3.6)d。用药原因主要为肺部感染61例,其中肺部感染合并泌尿系感染9例,肺部感染合并腹腔感染2例;皮肤软组织感染6例,中枢神经系统感染4例,其余2例为骨关节感染。

### 2.2 血小板减少发生情况

发生利奈唑胺相关血小板减少者21例(28.8%),男性15例,女性6例。血小板减少最快出现在应用利奈唑胺的第3天,最晚在第13天,平均为(8.9 $\pm$ 4.2)d。有2例采取对症措施好转后继续用药;5例需中断用药,经对症治疗和停药处理后,除3例患者因基础病严重而死亡外,其余均恢复到基线水平。

### 2.3 利奈唑胺血药浓度监测结果

Pea F等<sup>[5]</sup>报道,利奈唑胺有效血药浓度范围为2~10  $\mu\text{g/ml}$ , $> 10 \mu\text{g/ml}$ 时易发生中毒。73例患者共进行143次血药浓度测定,监测到的最小血药浓度为1.52  $\mu\text{g/ml}$ ,最大为45.07  $\mu\text{g/ml}$ ,利奈唑胺的体内过程存在较大的个体差异,具体情况见表1。

表1 利奈唑胺血药浓度监测结果

Tab 1 Blood concentration monitoring of linezolid

血药浓度范围, $\mu\text{g/ml}$	例次	血药浓度, $\mu\text{g/ml}$	比例, %
$< 2$	3	1.56 $\pm$ 0.06	2.1
2~ $< 10$	84	5.67 $\pm$ 2.17	58.7
$\geq 10$	56	16.48 $\pm$ 7.18	39.2

### 2.4 血药浓度与血小板减少的关系

给药第3、7、12天,血药浓度与血小板减少的关系见表2。

可以看出,第3、7、12天血小板减少组的血药浓度均高于血小板未减少组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示血药浓度高可能是导致血小板减少的危险因素。

表2 血小板减少组与血小板未减少组的血药浓度比较

Tab 2 Comparison of blood concentration between thrombocytopenia group and non-thrombocytopenia group

血药浓度, $\mu\text{g/ml}$	第3天		第7天		第12天	
	$n_1=21$	$n_2=52$	$n_1=19$	$n_2=33$	$n_1=8$	$n_2=10$
$c_{\text{min}}(\bar{x} \pm s)$	13.25 $\pm$ 5.73	6.66 $\pm$ 4.08*	15.29 $\pm$ 7.09	6.92 $\pm$ 4.64*	15.66 $\pm$ 6.50	6.72 $\pm$ 3.31*

注: $n_1, n_2$ 分别表示血小板减少组和未减少组的例数; \* $P < 0.05$

note:  $n_1, n_2$  are the cases in thrombocytopenia group and non-thrombocytopenia group; \* $P < 0.05$

### 2.5 肾功能与血药浓度、血小板的关系

给药前1天及给药后的第3、7、12天患者CLcr分别为(79.2 $\pm$ 45.3)、(80.0 $\pm$ 46.9)、(70.9 $\pm$ 46.4)、(77.0 $\pm$ 51.1)ml/min;以给药前1天患者的肾功能为准,肾功能不全者23例(31.5%)。血药浓度与肾功能的关系具体见表3。可以看出,第3、7、12天肾功能不全患者血药浓度均高于肾功能正常组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表3 肾功能不全组与肾功能正常组的血药浓度比较

Tab 3 Comparison of blood concentrations between renal dysfunction group and normal renal function group

血药浓度, $\mu\text{g/ml}$	第3天		第7天		第12天	
	$n_1=23$	$n_2=50$	$n_1=23$	$n_2=45$	$n_1=7$	$n_2=11$
$c_{\text{min}}(\bar{x} \pm s)$	14.21 $\pm$ 6.26	6.92 $\pm$ 4.36*	15.43 $\pm$ 5.98	6.88 $\pm$ 3.76*	15.74 $\pm$ 5.35	7.59 $\pm$ 3.06*

注: $n_1, n_2$ 分别表示肾功能不全组和肾功能正常组的例数; \* $P < 0.05$

note:  $n_1, n_2$  are the cases in renal dysfunction group and normal renal function group; \* $P < 0.05$

肾功能不全组与肾功能正常组血小板减少的发生率分别为65.2%(15/23)和12.0%(6/50),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

利奈唑胺致血小板减少的发生率报道差异较大。郭代红等<sup>[6]</sup>和王海燕等<sup>[7]</sup>分别对410例、102例接受利奈唑胺注射治疗的住院患者进行调查,结果显示血小板减少的发生率分别为19.0%和31.3%。本研究血小板减少发生率为28.8%,在文献范围内。王斌等<sup>[8]</sup>回顾了27例年龄 $> 65$ 岁的肾功能不全患者应用利奈唑胺治疗后的血小板情况,血小板减少发生率则高达70.4%。本文中利奈唑胺相关血小板减少平均发病时间为(8.9 $\pm$ 4.2)d,与国内外报道的约10 d<sup>[1,7]</sup>较为接近。临床试验中患者接受利奈唑胺治疗10 d后出现血小板减少,停用利奈唑胺后,血小板计数仍持续下降,但经过4~13 d后均恢复,发生严重血小板减少并引起出血而停用利奈唑胺的概率较低。Takahashi Y等<sup>[9]</sup>和郭代红等<sup>[6]</sup>对利奈唑胺致相关血小板减少的相关因素进行统计分析,认为高龄、肾功能不全、治疗时间 $\geq 14$  d、基础血小板计数偏低、联用抗生素多于3种等均为高危因素。利奈唑胺引起血小板减少的作用机制尚不明确,一般认为与骨髓抑制作用有关,但有学者认为可能与免疫介导有关。王海燕等<sup>[7]</sup>回顾了102例接受利奈唑胺治疗的患者中,32例出现血小板减少,其中6例患者血小板低于 $50 \times 10^9 L^{-1}$ ,需

要输血小板、新鲜血浆等治疗,但6例患者的骨髓象均提示巨核细胞数正常,分析利奈唑胺引起血小板减少的作用机制与免疫介导相关。Bernstein WB等<sup>[9]</sup>及叶忠等<sup>[10]</sup>的研究也支持了此观点。

利奈唑胺属于时间依赖性抗菌药物,当 $T_{>MIC}\%$ 大于85%、 $AUC_{0-24h}/MIC$ 介于80~120时利奈唑胺的疗效可达到最佳值。本研究分析了73例患者的血药浓度分布情况及血药浓度与肾功能对血小板减少的影响。结果显示,143例次的监测结果中最小血药浓度为1.52  $\mu\text{g/ml}$ ,最大为45.07  $\mu\text{g/ml}$ ,利奈唑胺的体内过程存在较大的个体差异。3例次(2.1%)小于2  $\mu\text{g/ml}$ ,未达到MIC;56例次(39.2%)超过10  $\mu\text{g/ml}$ ,易发生中毒。Morata L等<sup>[11]</sup>对78例应用利奈唑胺患者的谷浓度进行监测,23例(29.5%) $c_{\min}<2 \mu\text{g/ml}$ ,可能与西方人体质量大有关;对其相关因素进行统计分析,认为 $eGFR>80 \text{ ml/min}$ 、金黄色葡萄球菌感染为独立危险因素。

本研究发现,利奈唑胺血药浓度增高及肾功能不全可能是诱发利奈唑胺相关血小板减少的危险因素。肾功能不全组的血药浓度明显高于肾功能正常组,二者差异有统计学意义,该结果与国外几项报道<sup>[1,12-13]</sup>相似。然而,Pea F等<sup>[5]</sup>指出,CLcr和体质量与利奈唑胺的血药浓度无相关性,提示肾功能不全患者无需调整剂量。利奈唑胺药动学研究表明,稳态时,约有30%药物以原型经肾脏排泄,但主要代谢产物为两个无活性的开环羧酸。国外一项研究指出,肾功能不全患者( $CLcr<30\sim40 \text{ ml/min}$ )中利奈唑胺两大代谢产物的总药物暴露量(AUC)是肾功能正常患者的7~8倍<sup>[14]</sup>。肾功能不全时CLcr下降,利奈唑胺及其两种主要的无活性代谢产物在体内蓄积,导致利奈唑胺血药浓度增加,而血小板减少的发生为浓度依赖性,从而增加发生血小板减少的概率<sup>[9]</sup>。但严重肾功能不全患者对上述两种代谢产物蓄积的临床意义尚需进一步研究。Nukui Y等<sup>[13]</sup>指出,血小板减少与利奈唑胺血药浓度升高存在紧密的联系,若第3天的谷浓度达到7.5  $\mu\text{g/ml}$ 则提示发生血小板减少的可能性增加。因此,从第3天开始监测利奈唑胺的谷浓度具有重要的临床意义,尤其针对肾功能不全患者。另一项回顾性研究指出,通过治疗药物监测来调整给药剂量,使 $c_{\min}$ 和 $AUC_{0-24h}$ 分别维持在2~7  $\mu\text{g/ml}$ 和160~300  $\text{mg}\cdot\text{h/L}$ ,可以恢复血小板,减少不良反应,达到理想的治疗结果<sup>[15]</sup>。

综合以上分析可以看出,利奈唑胺的使用存在较大的个体差异。肾功能不全易导致血药浓度增高,血药浓度增高和肾功能不全可能是诱发血小板减少的危险因素。因此需加强利奈唑胺在特殊人群中的血药浓度监测,使其维持在一定的治疗窗内,确保疗效的同时减少不良反应,实现个体化给药,使利奈唑胺的应用更加有效、合理、安全。

## 参考文献

[1] Matsumoto K, Takeda Y, Takeshita A, et al. Renal function as a predictor of linezolid-induced thrombocytopenia [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 33(1):98.  
[2] 董海燕,董亚琳,王雪,等.HPLC法测定人血清中利奈唑胺浓度及其临床应用[J]. *药物分析杂志*, 2010, 30(2):

199.

[3] Lee JH. Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from cattle and chicken, and analyses of their *mecA*, *mecR1* and *mecI* genes[J]. *Vet Microbiol*, 2006, 114(1/2):155.  
[4] 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.  
[5] Pea F, Furlanut M, Cojutti P, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(11):4605.  
[6] 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.  
[7] 王海燕,崔杰,侯莉,等.静脉注射利奈唑胺致血小板减少的相关因素分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2010, 7(5):266.  
[8] 王斌,葛庆岗,郑亚安,等.老年肾功能不全患者应用利奈唑胺的疗效及其对血小板的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(3):663.  
[9] Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia[J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(4):517.  
[10] 叶忠,徐荣良,郑兴,等.长疗程高剂量利奈唑胺致可逆性血小板减少1例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2008, 27(5):394.  
[11] Morata L, Cuesta M, Rojas JF, et al. Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4):1913.  
[12] 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.  
[13] 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.  
[14] MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51(Suppl 2):ii17.  
[15] 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.

(收稿日期:2013-05-21 修回日期:2013-10-16)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅