

· 病例报告 ·

利奈唑胺致粒细胞缺乏 1 例报告并文献复习

姜辉 李曙平

【关键词】 利奈唑胺； 粒细胞缺乏； 抗生素

利奈唑胺是一种噁唑烷酮类抗生素,主要用于严重的革兰阳性球菌感染,包括万古霉素耐药的肠球菌感染;由金黄色葡萄球菌(金葡菌)、化脓性链球菌或无乳链球菌引起的皮肤感染;由葡萄球菌或肺炎链球菌引起的院内肺炎;由甲氧西林敏感的葡萄球菌或青霉素敏感的肺炎链球菌引起的社区获得性肺炎^[1]。利奈唑胺的作用机制是通过与核糖体 rRNA 的 50S 亚单位结合,阻止细菌蛋白质的合成。利奈唑胺进入临床后,在带来良好治疗效果的同时,其毒副作用也逐渐显现。现报告 1 例使用利奈唑胺后出现粒细胞缺乏患者的临床资料,并结合相关文献进行复习,以期提高对该药血液系统副作用的认识。

1 临床资料

患者女性,71 岁。因反复咳嗽 2 年,再发 1 周,加重伴胸闷、心慌半日,于 2009 年 11 月 27 日急诊入院。入院诊断:慢性支气管炎急性发作,Ⅱ型呼吸衰竭(呼衰)。经过抗感染、平喘等治疗后,病情逐渐加重,同时伴有尿量减少,尿素氮(BUN)27.16 mmol/L,血肌酐(SCr)313 μmol/L。从 2009 年 12 月 24 日开始给予气管插管、机械通气治疗,31 日开始行床旁血液透析治疗。因为痰培养发现耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,从 2010 年 1 月 1 日开始给予利奈唑胺 600 mg 静脉滴注,12 h 1 次,至 1 月 7 日停用。血常规变化:1 月 1 日:白细胞计数(WBC)10.4 × 10⁹/L,红细胞计数(RBC)2.99 × 10¹²/L,血小板计数(PLT)92 × 10⁹/L;2 日:WBC 9.7 × 10⁹/L,RBC 3.17 × 10¹²/L,PLT 81 × 10⁹/L;4 日:WBC 3.5 × 10⁹/L,RBC 3.37 × 10¹²/L,PLT 119 × 10⁹/L;6 日:WBC 0.5 × 10⁹/L,RBC 3.79 × 10¹²/L,PLT 79 × 10⁹/L;7 日:WBC 0.3 × 10⁹/L,DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.01.014

作者单位:430070 湖北,广州军区武汉总医院干部一科

RBC 2.94 × 10¹²/L,PLT 64 × 10⁹/L;8 日:WBC 0.4 × 10⁹/L,RBC 2.76 × 10¹²/L,PLT 45 × 10⁹/L。患者在 2010 年 1 月 7 日开始使用人粒细胞集落刺激因子,至 1 月 9 日死亡。

2 讨论

利奈唑胺的主要副作用包括:血清素综合征、消化道反应、高乳酸血症以及血液系统抑制,其中血小板减少、贫血、白细胞减少的发生率较高。对于利奈唑胺使用超过 2 周,用药前存在骨髓抑制以及同时联用有骨髓抑制的药物时,血液系统副作用的风险加大;但一般停药后,血液学异常可以恢复^[1-3]。利奈唑胺对骨髓造血功能影响的机制目前尚不清楚,有限的资料提示对血细胞三系影响的机制可能存在不同。对一名使用利奈唑胺治疗后出现贫血和血小板减少的白种人女性患者进行骨髓活检,发现存在环形铁粒幼红细胞和空泡原红细胞,巨核细胞形态及数量基本正常^[4]。从利奈唑胺作用机制分析:其主要与细菌核糖体大单位结合,从而抑制细菌蛋白质的合成,而该部位与氯霉素结合部位有部分重叠,氯霉素骨髓抑制的机制是与线粒体核糖体结合,因此推测利奈唑胺可能也与线粒体核糖体结合,抑制线粒体蛋白的合成,发生氯霉素样的红细胞生成抑制^[4-5]。维生素 B6 缺乏可以导致铁粒幼红细胞基因突变,从而影响血红素合成的途径。给患者使用利奈唑胺的同时联用维生素 B6,尽管贫血的发生率没有减少,但输注浓缩红细胞的次数较单纯利奈唑胺治疗要少,提示联合使用维生素 B6 可减轻利奈唑胺引起的贫血。维生素 B6 可能防止利奈唑胺相关贫血,但没有证明对白细胞减少或血小板减少有任何的影响^[6]。血小板的减少表现为时间依赖性,主要发生在用药时间大于 14 d 的患者,推测药物或代谢产物积聚可能在血小板减少中发挥作用。在接受透析的

患者中,血小板减少的发生率要高于没有透析的患者^[3]。尽管肾衰竭患者使用利奈唑胺时不需要调整剂量,但肾衰竭患者利奈唑胺的血浆药物时间曲线下面积要高于肾功能正常者,其代谢产物在体内也会发生蓄积,较高的药物暴露可能是导致血小板减少的原因之一^[7-8]。研究发现当肾小球滤过率 < 50 ml/min 时,血小板减少和贫血的发生率明显升高。提示利奈唑胺的血液学副作用与其血浆浓度相关^[7]。本例患者存在肾衰竭,一直在接受床旁连续性血液净化治疗。透析可加速利奈唑胺的排泄,3 h 的透析可以排泄 30% 的药物,因此,为达到临床治疗效果,该药一般应在透析后给药或者透析后增加剂量。本例患者每日透析时间长达 8 h,透析后 SCr 水平接近正常,因此,药物蓄积可能不是患者出现白细胞和血小板减少的原因。另外骨髓活检显示巨核细胞形态及数量基本正常,提示利奈唑胺引起的血小板减少不是骨髓抑制,可能是免疫介导的。临床上如果对这类患者使用免疫球蛋白,PLT 下降速度会减慢,进一步支持免疫介导了血小板减少的结论^[4]。

综上所述,本例患者在用药 4 d 左右就开始出现白细胞和血小板减少,因此,对使用利奈唑胺治疗的患者,在用药后第 1 周就要进行血常规监测。

参考文献

- [1] Rehm SJ. Two new treatment options for infections due to drug-resistant gram-positive cocci. *Cleve Clin J Med*, 2002, 69:397-401,405-413.
- [2] Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Anti-microb Chemother*, 2005, 56:180-185.
- [3] 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. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50: 1599-1602.
- [4] Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. Ann Pharmacother, 2003, 37: 517-520.
- [5] McKee EE, Ferguson M, Bentley AT, et al. Inhibition of mammalian mitochondrial protein synthesis by oxazolidinones. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50: 2042-2049.
- [6] Youssef S, Hachem R, Chemaly RF, et al. The role of vitamin B6 in the prevention of haematological toxic effects of linezolid in patients with cancer. J Antimicrob Chemother, 2008, 61: 421-424.
- [7] Soriano A, Ortega M, García S, et al. Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51: 2559-2563.
- [8] Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36: 179-181.

(收稿日期: 2011-09-07)

(本文编辑: 李银平)

· 学术活动预告 ·

中华医学会第 6 次重症医学大会征文通知

为促进我国重症医学发展,提高重症患者诊治水平,中华医学会重症医学分会定于 2012 年 5 月 17 日至 20 日在山东济南国际会展中心召开“中华医学会第 6 次重症医学大会”。此次会议是重症医学分会 2012 年年会,会议将介绍重症医学最新进展,讨论学科前沿问题,重点突出国内近年来在重症医学领域中临床和科研方面的工作。届时将邀请国内外著名重症医学专家进行专题报告、主题正反方陈述(Pro&Con)、主题辩论、优秀论文宣读与壁报、青年论坛与 WORKSHOP 等丰富的会议内容与形式。欢迎全国从事重症医学、呼吸、麻醉、急诊及相关学科的同道踊跃投稿并出席会议。

- 1 交流内容包括:①重症医学管理现状与规范化建设;②严重感染、休克与多器官功能障碍综合征;③ COPD 与机械通气;④ ARDS 与机械通气;⑤呼吸机相关肺炎;⑥侵袭性真菌感染;⑦肾脏替代治疗;⑧重症胰腺炎;⑨营养与代谢支持;⑩镇静与镇痛;⑪心肺脑复苏;⑫血流动力学监测与容量治疗;⑬ PICU;⑭其他与重症医学有关的学术内容。
- 2 征文要求:①未在国内公开刊物上发表的论文(勿投综述类文章);②全文 1 份,4000 字以内,编排顺序为:题目、单位、邮编、姓名、正文;③摘要 1 份,1000 字以内,编排顺序为:题目、单位、邮编、姓名、正文。摘要正文格式必须包括:目的、方法、结果和结论四部分(对因时间紧来不及写出全文者,本次会议允许仅投摘要)。
- 3 本次大会只接收网上投稿的论文,不接受 Email 和纸质投稿,投稿截止时间:2012 年 2 月 20 日。
- 4 请作者自留底稿,文责自负。
- 5 继续教育学分:全体参会代表可获得国家级 I 类继续教育学分。
- 6 论文评奖:我们将组织专家对投稿论文进行评审,评选出一等奖、二等奖、三等奖等,对于获一等奖的论文我们将推荐给《中华内科杂志》发表,并将于闭幕式颁发获奖证书以及奖金。
- 7 壁报评奖:参加壁报交流的论文,内容和制作优秀者,将于闭幕式获得优秀壁报证书以及奖金。
- 8 联系方式及联系人:地址:北京市东四西大街 42 号 中华医学会学术会务部;邮编:100710;电话:010-85158128(办);Email:lijia@cma.org.cn;联系人:李佳。

(中华医学会学术会务部 中华医学会重症医学分会 山东省医学会)

· 书讯 ·

《临床肝移植》(第 2 版)已出版

由沈中阳教授主编的《临床肝移植》(第 2 版)于 2011 年 1 月在科学出版社出版发行。该书是在继承前人科研成果和临床经验的基础上,重点总结武警总医院和天津市第一中心医院临床工作中正反两方面的经验,结合不断涌现的新理论、新技术,择其要点和相对成熟点编撰成章,汇集成书,立足于临床,解决临床问题,理论联系实际。全书竭力体现:以肝移植为主,兼顾有关基础和临床学科,力求反映肝移植近年来的新观点、新认识和新经验;以肝移植临床技能、操作、围手术期处理为基础和目的,既反映肝移植学科在理论和技术操作方面的前沿性动向,又不避讳作者团队的负面经验;以肝移植围手术期处理、免疫抑制理论与实践、原发病复发的预防和处置为重点,也重视原发病在等待肝移植期间的诊断和治疗,关注肝移植的机遇和挑战、伦理与法律;以文字描述为主,深入浅出、图文并茂,力求内容翔实可读。本书是临床肝移植医师及相关科室人员,更是医学生、研究生和对肝移植专业感兴趣人员的参考书。

当当网、卓越网、各地新华书店和医学专业店有售,定价 198 元。邮购电话:010-64034601,64019031;地址:100717 北京市东黄城根北街 16 号 科学出版社 温晓萍(请在汇款附言注明您购书的书名、册数、联系电话、发票名称等)。

(中国科学院 科学出版社 医学出版中心)