

1 例使用利奈唑胺抗感染引起肝功能异常的病例分析

黄 瑛

邵阳市中医医院药剂科临床药学士 湖南邵阳 422000

[摘 要] 目的 探讨利奈唑胺对肝功能的影响。方法 通过 1 例使用利奈唑胺抗 MRSA 感染导致肝功能异常的病例, 进行分析。结果 利奈唑胺在使用时, 抗阳性菌的作用明显, 但是对肝功能也有一定的损害作用。结论 利奈唑胺会导致肝功能异常。

[关键词] 利奈唑胺; 肝功能; MRSA

[中图分类号] R595.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-9561 (2017) 01-007-02

利奈唑胺 (linezolid) 为第一个被美国食品与药物管理局 (FDA) 批准用于临床的噁唑烷酮类抗菌药物, 因对包括耐万古霉素肠球菌、耐甲氧西林葡萄球菌在内的革兰阳性菌具有良好抗菌活性, 并且组织渗透性好, 口服生物利用度高, 可序贯给药, 被广泛用于临床^[1]。于 2007 年 8 月底在我国上市, 近年在我国已经广泛应用, 而不良反应的报道也逐渐增多^[2-4]。常见不良反应为恶心、呕吐等胃肠道反应; 总胆红素、尿素氮等可逆性升高的不良反应较少出现, 常无需停药; 严重的不良反应有骨髓抑制 (包括贫血、白细胞下降、血小板减少), 周围神经病变和乳酸中毒等。国外大规模的临床研究发现利奈唑胺引起的肝功能损伤发生率为 1%~10%^[5], 目前国内对该药所致肝功能损害的报道较少^[6]。下面就我院发现的 1 例临床使用利奈唑胺导致肝功能异常的病例进行分析。

1 临床资料

患者, 邓某, 女, 69 岁, 因“恶心、呕吐、头晕 1 周, 腹痛、呼吸困难 2 天”于 2016 年 6 月 9 日入院。2016 年 6 月 7 日患者出现呼吸急促, 寒战、发热、最高体温为 40℃, 收住当地 ICU 病房, 诊断为急性化脓性胆囊炎, 给予头孢他啶及替硝唑抗感染治疗 (具体剂量不详), 行气管插管术, 患者症状未见好转, 于 2016 年 6 月 9 日就診于我院, 急诊行 CT: 双肺多处渗出, 多考虑肺部感染。右侧胸腔积液; 肝右叶囊肿; 头颅未见明显异常。生化提示: 谷氨酸氨基转移酶 25IU/L、天门冬氨酸转氨酶 31IU/L、白蛋白 25.8g/L、总胆红素: 92.0umol/L、间接胆红素 26.6umol/L、直接胆红素 65.6umol/L; 血常规示: 白细胞 $9.59 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 85.1%、血红蛋白 91g/L、血小板 $52 \times 10^9/L$ 。以“脓毒性休克”收住 ICU 病房。患者入院时体温: 39.2℃, 脉搏: 151 次/分, 呼吸: 45 次/分, 血压: 97/58mmHg。

2016 年 6 月 9 日, 特殊细菌涂片提示 (痰): 革兰氏阳性球菌。考虑患者病情较重, 给予利奈唑胺注射液 600mg, 1/12h。

2016 年 6 月 10 日, 肝功能检查: 谷氨酸氨基转移酶 68IU/L, 天门冬氨酸转氨酶 96IU/L, 直接胆红素 72.5 umol/L, 总胆红素 98.5 umol/L。体温 39.4℃。血常规示: 白细胞 $7.57 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 87.9%、血红蛋白 89g/L、血小板 $49 \times 10^9/L$ 。

2016 年 6 月 11 日, 肝功能检查: 谷氨酸氨基转移酶 175IU/L, 天门冬氨酸转氨酶 227IU/L, 直接胆红素 71.9 umol/L, 总胆红素 109.2 umol/L。体温 39.4℃。血常规示: 白细胞 $7.23 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 84.3%、血红蛋白 89g/L、血小板 $61 \times 10^9/L$ 。

2016 年 6 月 12 日, 停用利奈唑胺, 换成亚胺培南 / 西司他丁 (泰能) 1g, 1/8h。血常规示: 白细胞 $7.57 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 84.7%、血红蛋白 77g/L、血小板 $81 \times 10^9/L$ 。

2016 年 6 月 13 日, 肝功能检查: 谷氨酸氨基转移酶 105IU/L, 天门冬氨酸转氨酶 56IU/L, 直接胆红素 55.3 umol/L, 总胆红素 86 umol/L。体温 38.1℃。血常规示: 白细胞 $14.42 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 90.2%、血红蛋白 85g/L、血小板 $77 \times 10^9/L$ 。痰培养结果: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。

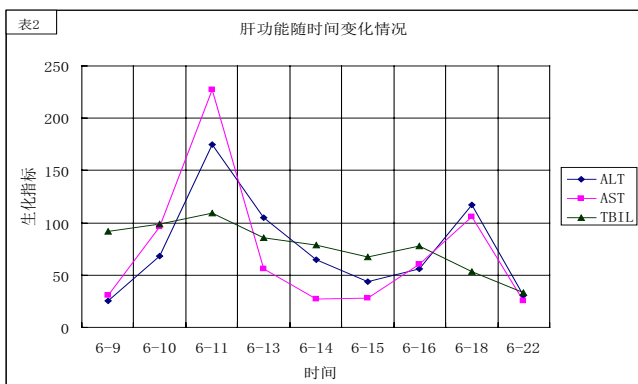
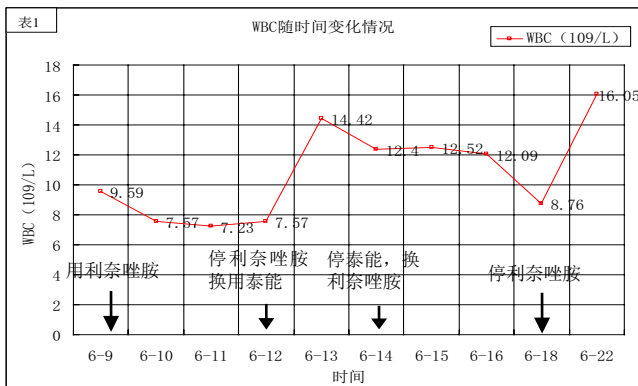
2016 年 6 月 14 日, 肝功能检查: 谷氨酸氨基转移酶 65IU/L, 天门冬氨酸转氨酶 27IU/L, 直接胆红素 54.1 umol/L, 总胆红素 79 umol/L。体温 38.1℃。血常规示: 白细胞 $12.4 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 91.1%、血红蛋白 73g/L、血小板 $78 \times 10^9/L$ 。停用亚胺培南 / 西司他丁 (泰能), 改用利奈唑胺 600mg, 1/12h。

2016 年 6 月 15 日, 肝功能检查: 谷氨酸氨基转移酶 44IU/L, 天门冬氨酸转氨酶 28IU/L, 直接胆红素 46.4umol/L, 总胆红素 67.7 umol/L。体温 38.5℃。血常规示: 白细胞 $12.52 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 87.4%、血红蛋白 76g/L、血小板 $57 \times 10^9/L$ 。

2016 年 6 月 16 日, 肝功能检查: 谷氨酸氨基转移酶 56IU/L, 天门冬氨酸转氨酶 60IU/L, 直接胆红素 54.5umol/L, 总胆红素 78 umol/L。体温 37.8℃。血常规示: 白细胞 $12.09 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 93.2%、血红蛋白 75g/L、血小板 $118 \times 10^9/L$ 。

2016 年 6 月 18 日, 肝功能检查: 谷氨酸氨基转移酶 117IU/L, 天门冬氨酸转氨酶 106IU/L, 直接胆红素 35.7umol/L, 总胆红素 53.6 umol/L。体温 37.3℃。血常规示: 白细胞 $8.76 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 75.0%、血红蛋白 68g/L、血小板 $217 \times 10^9/L$ 。停用利奈唑胺。

2016 年 6 月 22 日, 肝功能检查: 谷氨酸氨基转移酶 31IU/L, 天门冬氨酸转氨酶 25IU/L, 直接胆红素 21.6umol/L, 总胆红素 33.4 umol/L。体温 38.7℃。血常规示: 白细胞 $16.05 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 88.5%、血红蛋白 63g/L、血小板 $330 \times 10^9/L$ 。



2 讨论

2.1 肝功能损伤判断标准

血清学指标符合下列条件之一^[7]: ①谷氨酸氨基转移酶 或结合胆红素升高至正常值上限 2 倍以上; ②血清天门冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, 天门冬氨酸转氨酶)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 和总胆红素同时升高, 且其中至少有 1 项升高至正常值上限 2 倍以上。

从上述病例可以看出,患者入院时,肝功能是正常的,使用利奈唑胺注射液 3 天后,患者肝功能开始出现异常;停用后,患者的天门冬氨酸转氨酶、谷氨酸氨基转移酶恢复正常;再次使用,患者的天门冬氨酸转氨酶、谷氨酸氨基转移酶随着利奈唑胺的使用呈现上升的趋势;再次停用,肝功能慢慢恢复至正常水平。由此可以看出,肝功能异常与利奈唑胺有相关性。

国家药品不良反应管理办法中药品不良反应的关联性评判标准:1. 用药与不良反应时间的出现有无合理的时间关系;2. 反应是否符合该药已知的不良反应类型;3. 停药或者减量后,反应是否消失或减轻;4. 再次使用可疑药品是否再次出现同样反应;5. 反应是否与其他药物或者患者病情相关。

从表 1 和表 2 可以看出,患者使用利奈唑胺后,肝功能出现异常,停用后,肝功能恢复正常,再次使用时,患者的肝功能再次出现异常。在使用利奈唑胺进行抗感染期间,患者的感染情况逐渐减轻,可以排除肝功能异常与病情相关。相关的文献也有报道,利奈唑胺可能会导致肝功能异常。从而得出结论:患者的肝功能异常与利奈唑胺具有相关性。

2.2 利奈唑胺的作用机制

利奈唑胺是恶唑烷酮类抗菌药,主要用于治疗多重耐药革兰阳性球菌感染,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌、多重耐药肺炎球菌等有强大的抗菌活性。利奈唑胺的作用机制是能与细菌核糖体 50S 亚基进行结合来抑制人体内细菌蛋白质的合成。利奈唑胺引起肝功能异常的机制可能与其他药物如核苷逆转录酶抑制剂引起的肝功能损伤一样也是与致线粒体毒性有关,导致线粒体功能障碍^[8]。

利奈唑胺 50%~70% 由肝脏代谢。代谢时非肾脏清除率约占总清除率的 65%,稳态时约 30% 药物以原型随尿液排出。其主要代谢产物为氨基乙酯酸代谢物和羟酰甘氨酸代谢物,失去抗菌活性,通过尿液途径排泄^[9]。根据目前的研究以及利奈唑胺的说明书提示,本品 50%~70% 通过肝脏代谢,但经细胞色素 P450 系统代谢,约 35% 的给药量以原型经肾排出。在轻中度肝功能不全时,可以使用利奈唑胺,并且可以不调整剂量^[10]。那么其实在实际的应用中,利奈唑胺对肝功能的损害应该是不容易出现的。那么,利奈唑胺对肝功能的损害主要与哪些方面有关呢?

2.3 对肝功能损害的影响因素

根据庞昶等^[7]的研究发现,引发肝功能损伤的危险因素主要有:第一:年龄。大于 65 岁的老年患者,组织器官退化、机体代谢速度减慢,容易引起药物在体内的蓄积,导致中毒。第二:女性患者。药物在女性体内的分布容积较小,在血浆的浓度高于男性,更易造成肝脏的损害。第三:治疗时间。有研究显示,治疗时间超过 14 天,会加大对

肝功能损害的风险。第四:抗菌药物的联用。查阅药品说明书可见,硝基咪唑类、碳青霉烯类、糖肽类、酶抑制剂及喹诺酮类药物均可以导致肝功能异常。联用利奈唑胺后可能会促进或加重肝功能损伤。

患者,女性,69 岁,以“脓毒性休克”入院,入院时,患者的肝功能出现轻度的异常,综合患者的情况,要注意患者使用利奈唑胺可能会造成肝功能的异常。

综上所述,利奈唑胺治疗 MRSA 感染肺炎患者的临床安全性高,但是相应的不良反应也较明显。虽然目前少有对肝功能损害的报道,但是我们在使用时,还是应该要多注意临床的监测。在使用利奈唑胺时应该注意几点:第一:尽量减少联合用药,尤其是本身对肝功能有损害的药物;第二:治疗期间,建议每周监测患者的血常规以及肾功能;第三:尽量减少使用的疗程;第四:对于老年患者,应该要考虑减量使用。从上述的病例也可以看出,利奈唑胺导致的肝功能损害是可逆的,但其致肝功能损伤发生的相关危险因素应引起关注,临床应用时仍应监测肝功能情况。

[参考文献]

- [1] Moellering R C. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial [J]. Ann Intern Med, 2003, 138(2): 135-142.
- [2] 李娟, 马容莉, 张艳. 利奈唑胺治疗老年肺部感染对血小板的影响 [J]. 医药导报, 2012, 31(3): 312-315.
- [3] 徐锦龙, 胡东军, 吕志刚等. 利奈唑胺致血红蛋白与血小板减少 [J]. 医药导报, 2012, 31(11): 1522.
- [4] 刘晓东, 管凌燕, 王法. 利奈唑胺不良反应的文献分析 [J]. 医药导报, 2012, 31(6): 811-813.
- [5] Moseley R H. Antibacterial and antifungal agents [M]. / Kaplowitz N, Deleve L D. Drug-induced liver disease. 3rd Edition. Amsterdam: Elsevier, 2013: 463-481.
- [6] 方志宏, 曾宏辉, 张军. 利奈唑胺与卡泊芬净药物合用致肝损害分析 (1 例) [J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(5): 55-57.
- [7] 庞昶, 朴成浩, 林树无. 利奈唑胺治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染肺炎并发肝功能损伤的危险因素分析 [J]. 医药导报 2015, 1, 1(34): 43-46.
- [8] Devriese S A, Vancoster A, Smet J, et al. Linezolid induced inhibition of mitochondrial protein synthesis [J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(8): 1111-1117.
- [9] 范大平, 张一梅, 尚建欣. 利奈唑胺治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的疗效及安全性分析 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(10): 1520-1521.
- [10] 曹伟, 卢志品, 余剑华. 利奈唑胺在肝功能受损患者中的应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 8, 33(8): 559-562.

(上接第 6 页)

患者体温 > 38℃、心率 > 90 次/min、呼吸频率 > 20 次/min, 临床表现主要有高热、寒战、重要脏器变性坏死、严重者可能出现中毒性休克, 甚至死亡等。PCNL 术后迟发尿源性脓毒败血症具有较强的隐蔽性、高死亡率及起病急等特点, 根据美国研究报道可知^[4], 其病死率为 28%~42%, 此疾病严重威胁着患者的身心健康与生命安全, 因此, 准确诊断与及时治疗具有积极的意义。

本组探讨了 PCNL 术后迟发尿源性脓毒败血症的诊治效果, 其结果为研究组的血清降钙素原、C-反应蛋白、白细胞计数与对照组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 研究组呼吸频率、体温、心率均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 4 周后, 本组 130 例患者, 经积极治疗后, 结石清除率为 94.62% (123/130)。早期并发症发生率为 13.85% (18/130), 其中 15 例为 PCNL 术后迟发尿源性脓毒败血症患者, 3 例为非尿源性脓毒败血症患者。此结果表明 PCNL 术后迟发尿源性脓毒败血症患者经及时诊断与有效治疗, 保证了结石清除率, 降低了并发症发生率与死亡率。

PCNL 术后迟发尿源性脓毒败血症的预防措施有: (1) 提高对尿源性脓毒败血症的认识, 根据国内相关报道可知^[5], 由于对明确尿源性脓毒败血症缺少足够的认识, 导致术前准备缺少全面性与充足性,

死亡率约 10%, 而我院自提高对其认识后, 总结了工作经验, 经积极治疗, 死亡率控制为 1%~2%; 在围手术期加强了感染治疗, 术前应用预防性抗生素, 降低了手术并发症的出现; 同时, 在围手术期密切观察患者的各项生命体征, 如果出现尿源性脓毒败血症症状则给予及时的治疗, 我院主要采取了复苏支持治疗、维持水电解平衡、纠正酸碱平衡紊乱、保持呼吸道通畅、调整补液量及抗感染治疗等措施, 保证了临床疗效, 改善了患者的生存质量。

[参考文献]

- [1] 李磊. 经皮肾镜治疗结石合并肾积水 17 例临床分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2014: 14-16.
- [2] 龚宾宾, 梁朝朝, 郝宗耀. 经皮肾镜碎石术后并发尿源性脓毒血症的研究进展 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2013, 21(9): 716-719.
- [3] 李化升, 杨传, 陈丽芬. 结石相关性尿源性脓毒血症的研究进展 [J]. 中国内镜杂志, 2015, 21(4): 381-385.
- [4] 程应生, 杨代俊, 郑攀丰, 等. 上尿路结石术后尿源性脓毒血症的诊治研究 [J]. 微创泌尿外科杂志, 2015, 4(1): 44-47.
- [5] 梁泉, 张海滨, 邓翠芬, 等. 经皮肾穿刺肾镜碎石取石术后尿源性脓毒血症的病原及发病机理研究 [J]. 中外医学研究, 2012, 18(25): 145-146.