

利奈唑胺谷浓度预测复杂性皮肤软组织感染疗效及血小板减少的回顾性分析

陈春燕¹, 石大伟², 朱素燕¹, 徐萍^{1*} (1.宁波市第一医院药学部, 浙江 宁波 315010; 2.温州医科大学附属第一医院药剂科, 浙江 温州 325000)

摘要:目的 探讨接受利奈唑胺治疗的复杂性皮肤软组织感染患者的目标谷浓度对临床疗效和血小板减少的预测价值。方法 采用回顾性、单中心、观察性对照研究。收集 53 例根据微生物学检查或临床情况推断为革兰氏阳性菌感染, 并接受利奈唑胺治疗的复杂性皮肤软组织感染患者的临床资料。采用 SPSS 22.0 分析软件进行单因素(*t* 检验, χ^2 检验)及多因素 Logistic 回归分析, 比较影响临床疗效及血小板减少的相关因素, 绘制 ROC 曲线并寻找最佳临界值以预测临床特征。结果 在有效组和无效组、血小板减少组和正常组之间, 利奈唑胺的谷浓度存在显著性差异。多因素 Logistic 回归分析显示, 首次谷浓度是决定利奈唑胺临床疗效和血小板减少的唯一独立变量。临床疗效和血小板减少的 ROC 曲线下面积分别为 0.75 和 0.76, 最佳临界值分别为 $6.7 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (灵敏度 97%, 特异性 67%) 和 $7.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (灵敏度 77%, 特异性 68%)。结论 利奈唑胺谷浓度对临床疗效和血小板减少具有较高的预测价值, 通过监测血药浓度制定个体化给药方案可提高临床治愈率, 减少药物不良反应。

关键词: 利奈唑胺; 目标谷浓度; 复杂性皮肤软组织感染; 临床疗效; 血小板减少

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)06-0726-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.06.017

引用本文: 陈春燕, 石大伟, 朱素燕, 等. 利奈唑胺谷浓度预测复杂性皮肤软组织感染疗效及血小板减少的回顾性分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(6): 726-732.

Retrospective Analysis to Estimate Target Trough Concentration of Linezolid for Efficacy and Thrombocytopenia in Patients with Complicated Skin and Soft Tissue Infections

CHEN Chunyan¹, SHI Dawei², ZHU Suyan¹, XU Ping^{1*} (1.Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, China; 2.The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To estimate the target trough concentration in patients with complicated skin and soft tissue infections treated with linezolid and to investigate the predict value of the target trough concentration between clinical efficacy and thrombocytopenia. **METHODS** In this retrospective, single-center, observational cohort study, 53 hospitalized patients with complicated skin and soft tissue infections who were treated with linezolid due to bacteriologically documented or presumptive Gram-positive infections were extracted. The data were analyzed by *t*-test, Chi-square test (univariate analysis) and Logistic regression analysis(multivariate analysis) using SPSS 22.0 software, the related factors of clinical efficacy and thrombocytopenia were compared. Receiver operating characteristic(ROC) curve was drawn in order to find the best cut-off value to predict clinical feature. **RESULTS** A significant difference in the first trough concentration of linezolid was observed between the response and non-response groups, and between the thrombocytopenia and non-thrombocytopenia groups. Multiple logistic regression analyses identified the first trough concentration as the only independent variable associated with clinical efficacy and thrombocytopenia of linezolid. The areas under the ROC curves were 0.75 and 0.76 for clinical efficacy and thrombocytopenia, respectively. The cut-off values of the first trough concentration were $6.7 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ for clinical efficacy (sensitivity 97%, specificity 67%) and $7.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ for thrombocytopenia (sensitivity 77%, specificity 68%). **CONCLUSION** These results suggest a relationship of trough linezolid concentration with clinical efficacy and incidence of thrombocytopenia. Serum concentration monitoring is required to achieve best outcomes and the goal of individualized treatment of linezolid.

KEYWORDS: linezolid; target trough concentration; complicated skin and soft tissue infections; clinical efficacy; thrombocytopenia

皮肤及软组织感染 (skin and soft tissue infections, SSTI), 包括蜂窝织炎、脓肿、糖尿病

足及手术部位的感染, 通常是由金黄色葡萄球菌引起的^[1]。虽然浅表的感染可以不用抗菌药物, 可

基金项目: 浙江医学会临床科研基金项目(2016ZYC-A49)

作者简介: 陈春燕, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0574)87089123
Tel: (0574)87085034 E-mail: pxu2004@126.com

E-mail: 17757462527@163.com *通信作者: 徐萍, 女, 主任药师

通过局部护理治疗,但复杂性皮肤及软组织感染(complicated skin and soft tissue infections, cSSTIs)一般需要住院,通过静脉抗菌药物治疗及手术干预^[2]。引起皮 SSTI 的病原菌种类繁多,在大型国际性数据库 SENTRY 的抗菌药物监测计划中,金黄色葡萄球菌占其中的 40%^[3]。同时,耐甲氧西林金葡菌(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)已经成为包括 cSSTIs 在内的院内感染的主要致病菌^[4]。MRSA 感染率的增长需得到特别的关注,因为该病原菌使得革兰氏阳性皮肤软组织感染患者的常规治疗变得更加复杂。青霉素及头孢菌素是用于治疗革兰氏阳性 cSSTI 的传统抗菌药物^[5]。但由于这些抗菌药物对 MRSA 无效,故万古霉素成为治疗 MRSA 感染的一线用药^[6-7]。然而,现在随着万古霉素耐药肠球菌及万古霉素中介金黄色葡萄球菌或万古霉素耐药金黄色葡萄球菌的出现,万古霉素的应用也受到了挑战^[7-8]。

抗菌药物耐药会增加住院时间、治疗成本和死亡率^[9-13]。利奈唑胺作为噁唑烷酮类抗菌药第 1 个用于临床的品种,对各类耐药革兰氏阳性球菌均具抗菌活性。在过去几年里,由于耐药病原菌的增加,利奈唑胺已成为治疗革兰氏阳性菌感染的有效替代疗法^[14]。其通过与细菌核糖体的 50S 亚基结合,抑制 70S 起始复合物的形成,作用于细菌蛋白质合成的起始阶段,最终产生抑菌作用。由于利奈唑胺的结构和作用独特,故尚无交叉耐药现象。另外,利奈唑胺有着良好的组织穿透性^[15-17],被批准用于治疗 MRSA^[18-19]。

众所周知,利奈唑胺在长期使用过程中会出现一些不良反应,某些情况下甚至需要停药^[20]。而大多数的不良反应被认为与剂量和时间相关。利奈唑胺常见不良反应包括恶心、呕吐等胃肠道症状、乳酸酸中毒和血液学异常(如血小板减少、贫血、全血细胞减少等等)^[21]。近期研究显示,利奈唑胺不良反应的发生与最低血药浓度(C_{\min}) 8~10 mg·L⁻¹ 和治疗时间>2 周相关^[22-25]。对于大多数葡萄球菌感染,为了治疗有效,目前公认的利奈唑胺药效阈值即 AUC_{24h}/MIC 为 80~100^[26]。然而,在某些患者中,利奈唑胺血药浓度存在着显著的差异,特别是危重及接受多种治疗的患者^[27-28]。血药浓度不足易导致治疗的失败,而过度的暴露则易出现血液毒性。因此,各医疗中心需依靠治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)以提高

利奈唑胺在使用过程中的有效性和安全性^[28-30],最近还有研究提出了利奈唑胺治疗感染的最佳目标谷浓度^[25,30]。

本研究分析了利奈唑胺谷浓度与临床疗效和安全性的关系,并估计了利奈唑胺对于 cSSTIs 患者的最佳目标谷浓度,以提高利奈唑胺在临床治疗中的有效性和安全性,为制定个体化给药方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性、单中心、观察性研究,纳入 2013 年 1 月—2016 年 6 月温州医科大学附属第一医院 53 例因临床需要使用了利奈唑胺的 cSSTIs 患者。研究数据从医院中心数据库的电子医学病历中采集,隐去患者姓名和/或住院号后存入计算机,再进行数据整理分析,另一名医师进行确认。

纳入标准:①cSSTIs;②应用利奈唑胺之前,进行抗真菌治疗,如使用三唑类(氟康唑或伊曲康唑)和棘白菌素类(米卡芬净),或应用抗革兰氏阴性菌药物如广谱青霉素(哌拉西林他唑巴坦)、第四代头孢(头孢吡肟)、碳青霉烯类(美罗培南、亚胺培南)和氟喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星)持续治疗后仍发热的患者。排除标准:年龄<12 岁,合并使用其他抗 MRSA 类药物,革兰氏阴性菌血症患者。

SSTI 诊断分级:按照美国感染病学会 2014 年发布的“皮肤及软组织感染的诊断与管理实践指南”^[31]将 SSTI 分为非化脓性和化脓性感染,前者包括坏死性感染、蜂窝织炎及丹毒,后者包括疔、痈及脓肿。非化脓性和化脓性感染根据病情轻重分为轻度、中度及重度感染,并依此作为外科手术处理及抗感染治疗的依据。患者腋下体温每天至少测量 4 次,利奈唑胺的血清谷浓度从常规的 TDM 数据中获得。在利奈唑胺治疗期间收集以下临床数据:性别、年龄、体质量和实验室数据包括白蛋白、血肌酐、尿素氮、血小板等。肌酐清除值按照 Cockcroft-Gault 公式计算^[32]。本研究经医院伦理委员会批准同意。由于是回顾性研究分析,所以免除签署患者知情同意书。

1.2 药物浓度监测

利奈唑胺静脉输注时间应在 30~120 min 内。为确保患者抽血点为稳态谷浓度,给药 3 d 后在下次给药前 30 min 内抽取静脉血 2 mL 送检谷浓

度。HPLC 测定利奈唑胺的血清浓度^[33]。利奈唑胺检测浓度在 0.25~50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好 ($r=0.999\ 7$), 最低定量限为 0.05 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 平均绝对回收率为 95.68%, 方法回收率为 100%~102%。高、中、低浓度的日内、日间 RSD 值均<6%。

1.3 临床疗效评价

把临床疗效分为治愈、好转、无效。治愈指利奈唑胺开始治疗后 ≥ 5 d, 给予 20 个剂量的药物后临床症状缓解, 感染指标改善; 局部皮肤软组织炎症反应消退, 脓肿、溃疡或结节基本消失, 不需要特别处理。好转是指上述临床表现改善, 体温明显下降, 正常或接近正常。无效指治疗 ≥ 2 d, 给予 8 个剂量的药物之后, 感染指标和症状持续存在或恶化, 发热无改善或者局部需要外科处理。治疗后 3~5 d, 治疗结束, 治疗结束后 7 d 分别给予评价。根据以上判定标准, 将治愈与好转的患者归为有效组, 治疗无效则归为无效组。

1.4 血液毒性评价

血液毒性是指相对于基线(使用利奈唑胺前最后一次血常规化验结果), 血小板(血小板减少症)^[34]或血红蛋白水平(贫血)减少 $\geq 30\%$ 。根据血液毒性将纳入的患者分为血小板减少组与正常组。

1.5 利奈唑胺目标谷浓度范围的确定

为了评估利奈唑胺目标谷浓度的诊断准确率, 对受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)和曲线下面积(area under the ROC curve, AUC_{ROC})进行分析, 筛选切点, 评估各种指标的预测效力。

1.6 统计分析

应用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析。Student's *t* test 用于分析连续变量, Pearson Chi-square 或 Fisher's exact test 用于分析分类资料, 再对每个变量进行 Logistic 回归分析, 并对回归模型多因素分析相关的连续性变量绘制 ROC 曲线, 筛选切点, 计算 AUC_{ROC} , 评估各种指标的预测效力。所有检验均为双侧检验, 当 $P<0.05$ 时认为有统计学意义, 除非有特殊说明, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 基本情况

患者首日给予利奈唑胺时的各项临床特征见表 1, 基础疾病中非胰岛素依赖型糖尿病和高血压占了相当大的比例, cSSTIs 的类型主要为糖尿病足, 使用了各种广谱的抗革兰氏阴性菌药物。利

奈唑胺的首次谷浓度为 $(9.1 \pm 6.0) \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 变化范围较大。

表 1 利奈唑胺给药首日的患者基础特征

Tab. 1 Patient characteristics at the first day of linezolid administration

指标	数值
病例数/例	53
男/女	34/19
年龄/岁	68.5±9.6[42~83]
体质量/kg	64.5±9.6[44.5~83]
治疗前肾功能不全($\text{CLCR}<30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	10
治疗前肝功能不全	3
血液滤过	10
合用肝素	11
合用白蛋白	29
针对性/经验性治疗	21/32
基础疾病	
非胰岛素依赖性糖尿病	42
高血压	41
动脉粥样硬化	21
血红蛋白/ $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$	98.6±24.2[57~147]
血清白蛋白/ $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$	30.8±6.5[13.5~43.3]
血小板计数/ $\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$	241.9±102.2[25~594]
白细胞计数/ $\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$	9.6±6.0[4.2~31.3]
血尿素氮/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	8.3±6.3[1.7~28.6]
血清肌酐/ $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$	151.6±166.2[35~740]
肌酐清除率/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	67.9±35.1[8.1~154.3]
利奈唑胺治疗前的抗感染治疗/例	
碳青霉烯类	
亚胺培南西司他丁钠	14
头孢菌素类	
头孢哌酮舒巴坦	10
头孢曲松	1
广谱青霉素类	
哌拉西林他唑巴坦	8
阿莫西林克拉维酸钾	5
氟喹诺酮类	
左氧氟沙星	2
莫西沙星	2
抗真菌类	
伏立康唑	1
氟康唑	2
利奈唑胺治疗期间的合并用药(>10 人)/例	
质子泵抑制剂	13
氨氯地平	19
胰岛素	39
cSSTIs 类型/例	
糖尿病足病	42
创伤感染	4
蜂窝织炎	9
病原菌/例	
肠球菌	5
MRSA	8
其他葡萄球菌	8
未鉴别	32
利奈唑胺治疗时间/d	11.5±5.9[2~36]
首次 TDM 采血时间/d	5.7±3.2[2~22]
利奈唑胺首次谷浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	9.1±6.0[0.75~30.3]

2.2 临床疗效

2.2.1 单因素分析 纳入的 53 例患者中 29 例被判断为有临床疗效, 24 例患者被判断为无效。利奈唑胺首次谷浓度在有效组和无效组之间具有显著性差异($P=0.001$), 结果见图 1A。而联合使用抗菌药物在有效组和无效组之间不存在显著性差异($P>0.05$), 即联合抗感染治疗对临床疗效没有影响。通过将临床疗效相关的因素进行单因素分析, 发现合用白蛋白($P=0.032$)、血小板计数($P=0.040$)、治疗目的($P=0.049$)、初次谷浓度($P=0.001$)的 P 值均 <0.05 , 结果见表 2。

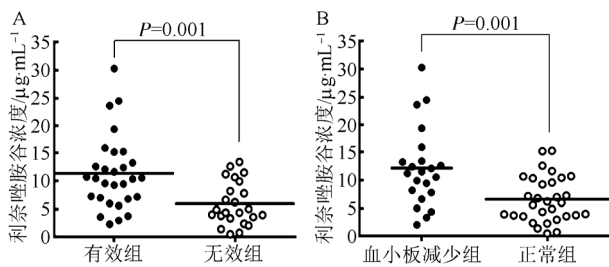


图 1 利奈唑胺谷浓度

A-有效组和无效组; B-血小板减少组和正常组; 横线表示平均值。

Fig. 1 Trough concentrations of linezolid

A-response and non-response groups; B-thrombocytopenia and non-thrombocytopenia groups; bar indicates the mean value.

2.2.2 多因素逐步逻辑回归 将存在显著性差异的临床因素进行多因素 Logistic 回归分析, 合用白蛋白、血小板计数、初次谷浓度有统计学意义, 对治疗结果的预测有早期指导意义。由于联合使用白蛋白以及基础血小板值在国内外文献中均没有明确的资料表明对临床结果有影响, 所以结合临床实际, 认为首次谷浓度是与临床疗效相关的唯一独立变量。优势比(95%置信区间)为 1.43 (1.12~1.83) ($P=0.004$)。

2.2.3 ROC 曲线预测临床疗效临界特征 ROC 曲线是根据利奈唑胺首次谷浓度为变量构建的, ROC 曲线下面积为 0.75, 临界值为 $6.71 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (灵敏度 97.3%, 特异性 66.7%), 结果见图 2A。

2.3 血液毒性

2.3.1 单因素分析 53 例患者中共 22 例患者出现了与利奈唑胺相关血小板下降。在给药之前, 2 组患者虽然都存在基础血小板值 $<200 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的情况, 但并没有显著性差异($P=0.448$)。利奈唑胺给药后, 正常组和血小板减少组的初次谷浓度存在显著性差异($P=0.001$), 见图 1B。血小板正常和出现血小板下降患者的年龄分别为(65.8 ± 10.3)岁

表 2 与临床疗效相关的观察指标比较

Tab. 2 Comparison of patients' characteristics between those with clinical response and without response

指标	有效组 (n=29)	无效组 (n=24)	P 值
男性/例(%)	18(62.1)	16(66.7)	0.728 ^b
年龄/岁	69.7±9.2	67.0±10.0	0.320 ^a
年龄分组(>65)	18(62.1)	17(70.8)	0.502 ^b
体质量/kg	63.5±8.9	66.5±9.3	0.561 ^a
治疗前肾功能不全(CLCR< 30 mL·min ⁻¹ /例(%)	7(24.1)	5(20.8)	0.775 ^b
治疗前肝功能不全/例(%)	0(0)	3(12.5)	0.086 ^c
血液滤过/例(%)	7(24.1)	4(16.7)	0.504 ^b
合用肝素/例(%)	6(20.7)	5(20.8)	0.990 ^b
合用白蛋白/例(%)	12(41.4)	17(70.8)	0.032 ^b
血红蛋白/g·dL ⁻¹	98.5±23.6	98.8±25.4	0.959 ^d
血清白蛋白/g·dL ⁻¹	30.5±6.5	31.3±6.6	0.669 ^a
血小板计数/ $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$	215.9±82.0	273.5±116.3	0.040 ^a
基础血小板值 ($200 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)/例(%)	11(37.9)	4(16.7)	0.087 ^b
白细胞计数/ $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$	9.9±6.1	9.1±6.0	0.656 ^d
尿素氮/mmol·L ⁻¹	8.5±5.5	8.2±7.3	0.872 ^a
血清肌酐/mg·dL ⁻¹	177.8±204.2	119.9±98.9	0.210 ^a
肌酐清除率/mL·min ⁻¹	62.0±38.0	75.1±30.4	0.179 ^a
联合抗感染治疗/例(%)			
碳青霉烯类			
美罗培南	5(17.2)	0(0)	0.056 ^c
亚胺培南西司他丁	12(41.4)	9(37.5)	0.774 ^b
帕尼培南倍他米隆	1(3.4)	1(4.2)	0.444 ^b
广谱青霉素类			
哌拉西林他唑巴坦	5(17.2)	3(12.5)	0.631 ^b
头孢菌素类			
头孢哌酮舒巴坦	4(13.8)	7(29.2)	0.170 ^b
抗真菌类			
伏立康唑	3(10.3)	3(12.5)	0.805 ^b
合并用药物/例(%)			
质子泵抑制剂	7(24.1)	6(25)	0.942 ^b
氨氯地平	11(37.9)	8(33.3)	0.728 ^b
胰岛素	20(69.0)	20(83.3)	0.226 ^b
感染类型/例(%)			
糖尿病足病	18(62.1)	20(83.3)	0.087 ^b
创伤感染	3(10.3)	2(8.3)	0.803 ^b
蜂窝织炎	8(27.6)	2(8.3)	0.075 ^b
治疗目的/针对性治疗/例(%)	8(27.6)	13(54.2)	0.049 ^b
利奈唑胺治疗时间/d	11.4±5.8	11.5±6.2	0.995 ^a
利奈唑胺治疗时间分组 (>14 d)/例(%)	4(13.8)	6(25.0)	0.299 ^b
首次 TDM 采血时间/d	5.0±1.6	6.5±4.4	0.109 ^a
利奈唑胺首次谷浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	11.3±6.6	5.9±3.9	0.001 ^a

注: a 为采用 t 检验; b 为采用 χ^2 检验; c 为采用 Fisher's 确切检验; d 为采用 corrected t 检验。

Note: a- t test; b- χ^2 test; c-Fisher's exact test; d-corrected t test.

和 (72.2 ± 7.1) 岁, 2 组间也存在显著性差异 ($P=0.009$)。通过将血小板下降相关的临床因素进行单因素分析, 发现年龄($P=0.009$)、年龄分组 ($P=0.041$)、合用白蛋白($P=0.001$)、初次谷浓度 ($P=0.001$)的 P 值均 <0.05 , 结果见表 3。

表3 与血小板减少相关的观察指标比较

Tab. 3 Comparison of patients' characteristics between Thrombocytopenia and Non-thrombocytopenia

指标	血小板下降组 (n=22)	正常组 (n=31)	P 值
男性/例(%)	14(63.6)	20(64.5)	0.948 ^b
年龄/岁	72.2±7.1	65.8±10.3	0.009 ^d
年龄分组(>65)	18(81.8)	17(54.8)	0.041 ^b
体质量/kg	64.3±10.2	64.7±8.3	0.878 ^a
治疗前肾功能不全 (CLCR<30 mL·min ⁻¹)/ 例(%)	6(27.3)	6(19.4)	0.497 ^b
治疗前肝功能不全/例(%)	1(4.5)	2(6.5)	0.767 ^b
血液滤过/例(%)	7(31.8)	4(12.9)	0.094 ^b
合用肝素/例(%)	6(27.3)	5(16.1)	0.324 ^b
合用白蛋白/例(%)	18(81.8)	11(35.5)	0.001 ^b
血红蛋白/g·dL ⁻¹	92.0±22.9	103.4±24.4	0.093 ^a
血清白蛋白/g·dL ⁻¹	29.3±6.6	32.0±6.3	0.137 ^a
血小板计数/×10 ⁹ ·L ⁻¹	254.1±90.9	233.4±110.1	0.472 ^a
基础血小板值 (<200×10 ⁹ ·L ⁻¹)/例(%)	5(22.7)	10(32.3)	0.448 ^b
白细胞计数/×10 ⁹ ·L ⁻¹	10.5±7.2	8.9±5.0	0.365 ^a
血尿素氮/mmol·L ⁻¹	10.4±7.0	6.9±5.4	0.062 ^d
血清肌酐/mg·dL ⁻¹	165.2±149.6	141.9±178.9	0.620 ^a
肌酐清除率/mL·min ⁻¹	56.9±28.3	75.8±37.6	0.052 ^a
联合抗感染治疗/例(%)			
碳青霉烯类			
美罗培南	4(18.2)	1(3.2)	0.066 ^b
亚胺培南西司他丁	7(31.8)	14(45.2)	0.328 ^b
帕尼培南倍他米隆	3(13.6)	0(0)	0.066 ^c
广谱青霉素类			
哌拉西林他唑巴坦	5(22.7)	3(9.7)	0.191 ^b
头孢菌素类			
头孢哌酮舒巴坦	6(27.3)	5(16.1)	0.324 ^b
抗真菌类			
伏立康唑	4(18.2)	2(6.5)	0.184 ^b
合用药物/例(%)			
质子泵抑制剂	6(27.3)	7(22.6)	0.696 ^b
氨氯地平	10(45.5)	9(29.0)	0.219 ^b
胰岛素	15(68.2)	25(80.6)	0.299 ^b
感染类型/例(%)			
糖尿病足病	15(68.2)	23(74.2)	0.632 ^b
创伤感染	3(13.6)	2(6.5)	0.378 ^b
蜂窝织炎	4(18.2)	6(19.4)	0.914 ^b
治疗目的/针对性治疗/例(%)	10(45.5)	11(35.5)	0.465 ^b
利奈唑胺治疗时间/d	12.9±6.3	10.5±5.6	0.146 ^a
利奈唑胺治疗时间分(>14d)/ 例(%)	5(22.7)	5(16.1)	0.545 ^b
首次 TDM 采血时间/d	5.7±2.7	5.6±3.6	0.928 ^a
利奈唑胺首次谷浓/μg·mL ⁻¹	12.2±7.1	6.6±4.1	0.001 ^a

注: a 为采用 *t* 检验; b 为采用 χ^2 检验; c 为采用 Fisher's 确切检验; d 为采用 corrected *t* 检验。

Note: a-t test; b- χ^2 test; c-Fisher's exact test; d-corrected *t* test.

2.3.2 多因素逐步逻辑回归 将存在显著性差异的临床因素进行多因素 Logistic 回归分析,发现利奈唑胺谷浓度与合用白蛋白是与血小板减少相关的独立变量。然而,合用白蛋白对血小板减少的

影响也未见国内外文献报道,根据临床实际,将利奈唑胺谷浓度作为与血小板减少相关的唯一独立变量。其优势比(95%的置信区间)为1.253(1.042~1.507)(*P*=0.017),结果见表4~5。

2.3.3 ROC 曲线预测血小板减少临界特征 用利奈唑胺首次谷浓度的 ROC 曲线预测血小板减少。ROC 曲线下面积为 0.76,临界值为 7.53 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (灵敏度 77.3%,特异性 67.7%),结果见图 2B。

表4 临床疗效的 Logistic 多因素回归分析

Tab. 4 Multiple logistic regression analyses of the risk factors for clinical efficacy

指标	P 值	OR 值	95% CI
血小板计数	0.017	1.00	0.98~1.00
合用白蛋白	0.008	11.90	1.92~73.67
用药目的	0.181	2.83	0.62~13.00
利奈唑胺首次谷浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.004	1.43	1.12~1.83

表5 血小板减少的 Logistic 多因素回归分析

Tab. 5 Multiple logistic regression analyses of the factors for Thrombocytopenia

指标	P 值	OR 值	95% CI
合用白蛋白	0.003	0.076	0.014~0.404
利奈唑胺首次谷浓/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.017	1.253	1.042~1.507
年龄分组(>65)	0.737	0.758	0.150~3.817
肌酐清除率/mL·min ⁻¹	0.506	0.992	0.970~1.015

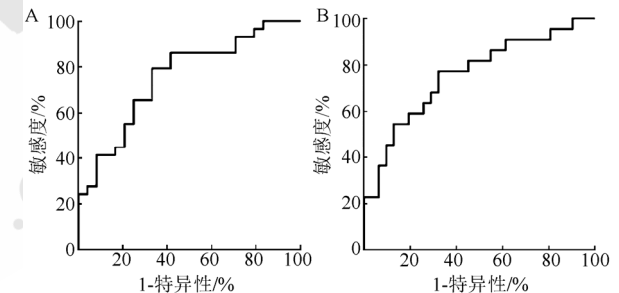


图2 利奈唑胺首次谷浓度的 ROC 曲线

A-预测临床疗效; B-血小板减少。

Fig. 2 ROC curves using the first trough concentration of linezolid.

A-predicting clinical efficacy; B-thrombocytopenia.

3 讨论

本研究预测了利奈唑胺对于 cSSTI 患者的目标谷浓度。研究表明, TDM 作为一个有效的工具,可提高利奈唑胺在抗感染治疗过程中的有效性和安全性。调整血药浓度,可获得最佳的临床治疗目标,并避免药物相关的不良反应。

随着抗菌药物的大量应用,病原菌耐药及医院内感染已成为较为突出的问题, MRSA 也已经成为包括复杂皮肤及软组织感染在内的院内感染的主要致病菌^[4]。此外,塑料静脉留置导管使用率

的增加也促进了革兰氏阳性菌在人体表面的定植及入侵^[35-36]。糖肽类抗菌药物是治疗革兰氏阳性菌感染的主要药物。然而,随着细菌耐药性的不断增高,特别是近年耐万古霉素肠球菌的出现,临床治疗需要开发新药物。利奈唑胺为第1个用于临床的噁唑烷酮类抗菌药,对MRSA、耐万古霉素葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌等均有抗菌活性。因此,怀疑由革兰氏阳性菌引起的感染,尤其是MRSA感染,有必要使用利奈唑胺进行抗感染治疗。在使用利奈唑胺之前,曾接受抗真菌剂治疗,或使用抗革兰氏阴性菌药物治疗后仍持续发热的患者被纳入此项研究。因此,本研究可用于评价利奈唑胺治疗革兰氏阳性菌感染的临床疗效。

本研究结果显示,经抗革兰氏阴性菌药物治疗无效而更换利奈唑胺治疗后,有将近54.7%的患者体温恢复正常。另一方面,本研究中观察到22例患者(41.5%)出现了血小板下降。利奈唑胺治疗过程中,血小板减少是一种常见的不良反应,以往报道的发生率约为15%~50%^[37]。cSSTIs患者由于合并严重基础疾病并存在多种药物联合使用,使得血液毒性的发病率相对较高。

本研究结果显示,首次测得的利奈唑胺谷浓度值,在有效组和无效组、正常组和血小板减少组之间的差异具有统计学意义($P<0.05$),提示利奈唑胺的谷浓度可能与治疗cSSTIs的临床疗效和血液毒性相关联。其次,多因素Logistic回归分析发现利奈唑胺的首次谷浓度是与临床疗效和血液毒性相关的唯一独立变量。血小板减少限制了利奈唑胺在临床实践中的应用。许多回顾性研究描述了利奈唑胺诱导血小板减少症的潜在危险因素,主要包括肾损伤^[37],延长持续治疗时间^[21,38],低白蛋白血症^[21,38]和体质量较低。最后,分别根据利奈唑胺谷浓度与临床疗效和血液毒性的关系绘制ROC曲线,发现cSSTIs患者临床疗效和血小板减少的临界值分别为 $6.7\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $7.5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

药物浓度是保证临床疗效的重要条件,在本研究中,评估临床疗效的 C_{\min} 临界值为 $6.5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。由于金黄色葡萄球菌对于利奈唑胺的MIC₉₀为 $2\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,并且在利奈唑胺 $C_{\min}>8\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时易出现不良反应,以往研究得出的最佳 C_{\min} 阈值为 $2\sim 7\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,以保证药物疗效并避免药物相关的毒性^[25],本研究结果也落在此范围内。药物不良反应也是临床医师用药尤为关

注的一个问题。产生血液毒性的临界值为 $7.5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。因此,在这类患者中,保证疗效的同时选择一个适宜的利奈唑胺浓度范围可减少血液毒性的发生。

最后,本研究有几点局限性值得关注:首先,回顾性研究可能会限制一些结论的适用性。而且患者数量有限,无法在组之间做非常强大的统计学比较。血液学毒性逻辑回归模型的有效性还需前瞻性研究证实。其次,本研究中菌血症病历较少。大量菌血症的病例有助于进一步研究MIC、利奈唑胺谷浓度、临床疗效和血液毒性的相关性。最后,本研究仅在一个单中心分析了cSSTI患者。随着细菌耐药情况日趋复杂,临床多药耐药、泛耐药菌株增多,如何有效且安全地应用利奈唑胺,还有待进一步的研究与探讨。综上,临床医师在使用利奈唑胺时,可通过监测血药浓度对患者进行实时监护并及时调整给药方案,从而提高治愈率,减少药物不良反应的发生。

REFERENCES

- [1] DOERN G V, JONES R N, PFALLER M A, et al. Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). SENTRY Study Group (North America) [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1999, 34(1): 65-72.
- [2] WILSON S E. Clinical trial results with linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of soft tissue and postoperative gram-positive infections [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2001, 2(1): 25-35.
- [3] KIRBY J T, MUTNICK A H, JONES R N, et al. Geographic variations in garenoxacin (BMS284756) activity tested against pathogens associated with skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000) [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2002, 43(4): 303-309.
- [4] SWARTZ M N. Hospital-acquired infections: diseases with increasingly limited therapies [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(7): 2420-2427.
- [5] LEWIS R T. Soft tissue infections [J]. *World J Surg*, 1998, 22(2): 146-151.
- [6] TUO F M, MA X J, WANG C Y, et al. Meta analysis of sodium fusidate in treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, 2015, 34(5): 366-367.
- [7] DIEKEMA D J, GROUP T S P. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999 [J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 32 Suppl 2(Suppl 2): S114-S132.
- [8] ITANI K M. Infections in the surgical patient: an update on trends and treatment. Introduction [J]. *Am J Surg*, 2003,

- 186(5A): 1S-3S.
- [9] NOSKIN G A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: emerging problems and new prospects for management [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2001, 30(3): 320-331.
- [10] CARBON C. Costs of treating infections caused by methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 44(Suppl A): 31-36.
- [11] ENGEMANN J J, CARMELI Y, COSGROVE S E, et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(5): 592-598.
- [12] LI Z, WILLKE R J, PINTO L A, et al. Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial [J]. *Pharmacother J Human Pharmacol Drug Ther*, 2001, 21(3): 263-274.
- [13] RUBIN R J, HARRINGTON C A, POON A, et al. The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals [J]. *Emerg Infect Dis*, 1999, 5(1): 9-17.
- [14] RYBAK M J, AKINS R L. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intermediate glycopeptide resistance: clinical significance and treatment options [J]. *Drugs*, 2001, 61(1): 1-7.
- [15] BERINGER P, NGUYEN M, HOEM N, et al. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of linezolid in hospitalized patients given enteral feedings [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(9): 3676-3681.
- [16] SARALAYA D, PECKHAM D G, HULME B, et al. Serum and sputum concentrations following the oral administration of linezolid in adult patients with cystic fibrosis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 53(2): 325-328.
- [17] SLATTER J G, STALKER D J, FEENSTRA K L, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14)C]linezolid to healthy human subjects [J]. *Drug Metab Dispos*, 2001, 29(8): 1136-1145.
- [18] STEVENS D L, HERR D, LAMPIRIS H, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(11): 1481-1490.
- [19] WEIGELT J, ITANI K, STEVENS D, et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(6): 2260-2266.
- [20] VINH D C, RUBINSTEIN E. Linezolid: a review of safety and tolerability [J]. *J Infect*, 2009, 59(Suppl 1): S59-S74.
- [21] JIANG S Y, ZHANG C H, HU L F, et al. Risk factors of linezolid-related hematologic toxicity [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2018, 35(5): 741-745.
- [22] 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): 70-75.
- [23] CATTANEO D, ORLANDO G, COZZI V, et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with Gram-positive infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(6): 586-589.
- [24] HIRAKI Y, TSUJI Y, HIRAIKE M, et al. Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia [J]. *Infect Dis*, 2012, 44(1): 60-64.
- [25] 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 Antimicrobial Chemother*, 2012, 67(8): 2034-2042.
- [26] ANDES D, VAN OGTROP M L, PENG J, et al. *In vivo* pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid) [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(11): 3484-3489.
- [27] GANDELMAN K, ZHU T, FAHMI OA, et al. Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid: *in silico* and *in vitro* approaches to explain its mechanism [J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(2): 229-236.
- [28] PEA F, FURLANUT M, COJUTTI P, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(11): 4605-4610.
- [29] DONG H, WANG X, DONG Y, et al. Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of linezolid in severely ill intensive care unit patients [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 38(4): 296-300.
- [30] BOAK L M, RAYNER C R, GRAYSON M L, et al. Clinical population pharmacokinetics and toxicodynamics of linezolid [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4): 2334-2343.
- [31] STEVENS D L, BISNO A L, CHAMBERS H F, et al. Executive summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(2): 147-159.
- [32] COCKCROFT D W, GAULT M H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine [J]. *Nephron*, 1976, 16(1): 31-41.
- [33] 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.
- [34] HUGHES W T, ARMSTRONG D, BODEY GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(6): 730-751.
- [35] ZINNER S H. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on Gram-positive and resistant bacteria [J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 29(3): 490-494.
- [36] HIRANO R, SAKAMOTO Y, TACHIBANA N, et al. Retrospective analysis of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult Japanese patients [J]. *Int J Clin Pharm*, 2014, 36(4): 7957-99.
- [37] CHEN C, GUO D H, CAO X, et al. Risk factors for thrombocytopenia in adult chinese patients receiving linezolid therapy [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2012, 73(6): 195-206.

收稿日期: 2018-05-28

(本文责编: 曹粤锋)