

一例利奈唑胺用于治疗 MDR 结核性脑膜炎致血小板降低的病例分析

何松 戴文真^{通讯作者}

(重庆市璧山区人民医院 重庆 402760)

【摘要】利奈唑胺为噁唑烷酮类抗菌药物,通过抑制蛋白质合成的早期阶段,而起到杀菌作用,临床上主要用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌引起的医院获得性肺部感染、复杂性皮肤和皮肤软组织感染、菌血症以及耐万古霉素的肠球菌感染^[1]。利奈唑胺有良好的组织穿透能力,脑脊液浓度/血药浓度约有60%~70%左右,临床研究表明^[2],利奈唑胺用于MRSA的中枢神经系统疗效好,多项回顾性临床研究^[3-4]均观察到利奈唑胺联合其他抗结核药物治疗耐药结核杆菌感染能取得良好疗效。2016年、2020年WHO结核耐药指南将利奈唑胺纳入一线治疗方案^[5-6]。但利奈唑胺的不良反应发生率较高,尤其是骨髓抑制(白细胞、血小板减少等)可达32.93%^[7]。本文通过一例使用利奈唑胺治疗多重耐药结核性脑膜炎,引起血小板减少的病例分析,探讨MDR结核性脑膜炎的治疗,为临床提供一些参考。

【关键词】治疗;结核性脑膜炎;血小板;病例分析

1 临床资料

1.1 入院情况

患者老年女性,77岁,50kg,起病急,病程长。因“乏力、纳差、意识障碍、发热2月”于2021年3月6日入院。患者2个月前无明显诱因出现乏力、纳差、意识障碍(嗜睡)。于2020.12.28就诊贵州省某医院。住院期间出现发热,最高体温40℃,偶有气促不适,头部CT提示:颅脑术后,双侧额叶、右颞叶脑软化灶形成。胸部CT提示:双肺间质性病变,双侧胸膜腔少量积液。后予以“头孢呋辛、孢哌酮舒巴坦联合阿奇霉素”抗感染治疗1周左右,症状无好转,于2021年1月3日转入贵州某医科大学附属医院,行结核感染T细胞斑点试验阳性。脑脊液二代基因测序结果回示(2021年1月19日)结核分枝杆菌复合菌群。考虑诊断“结核性脑膜炎、肺部感染、垂体瘤术后、脑出血术后”,先后予以“抗细菌、抗结核等治疗。于2021年3月4日复查头颅CT提示:1.额骨右侧术后改变;双侧额叶脑软化灶并右额叶脑穿通畸形,右额部脑膜脑膨出;2.脑内多发稍低密度影,考虑缺血/梗死灶;3.垂体增大(约1.7×1.8×2.0cm)并鞍底塌陷,邻近骨质破坏。胸部CT提示:1.双肺多发渗出;2.右侧少量胸腔积液并右下肺部分膨出不全。现患者仍意识障碍(呈嗜睡状,呼之可睁眼),伴发热,体温38.6℃,偶有气促、喘累不适等,患者家属为进一步治疗,转入我院,急诊以“结核性脑膜炎”收入我科住院诊治。

1.2 治疗经过

入院体格检查:体温38.6℃ 脉搏88次/分 呼吸35次/分 血压159/84mmHg,神志嗜睡,表情淡漠,反应迟钝,查体不合作。瞳孔2.5mm,对光反射迟钝,右侧呼吸音减弱,右下肺叩诊浊音,双下肺闻及少许湿啰音,颈阻阳性,余病理征及查体无异常。相关辅助检查:血常规 白细胞正常、血小板 $177 \times 10^9/L$,降钙素原0.4ng/ml。初始治疗方案予以异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素抗结核治疗。经过5天治疗,患者意识无明显好转,喘累、气促稍好转,仍反复高热,体温最高39.8℃。辅助检查:血常规:白细胞正常、血小板 $186 \times 10^9/L$ 。脑脊液xpert-TB/RIF:结核分枝杆菌(+),利福平耐药。患者为耐多药结核(multi-drug resistant tuberculosis, MDR)感染,2021年3月11日根据2016年WHO耐药结核指南:选择左氧氟沙星0.75g qd、阿米卡星0.8g qd、利奈唑胺600mg q12h、异烟肼900mg qd、吡嗪酰胺1g qd抗感染治疗。经过8天的抗结核治疗,患者神志较前好转,可简单对答,在37~38.4℃之间波动,白细胞正常,脑脊液生化常规正常,脑脊液培养、NGS正常,抗感染有效。2021

年3月19日:血小板 $84 \times 10^9/L$ 。2021年3月22日,患者最高体温37.8℃,神志较前好转,复查血常规:血小板 $62 \times 10^9/L$ 。2021年3月24日,体温36.5℃,复查血常规:血小板降至 $33 \times 10^9/L$,监测利奈唑胺血药浓度为9.6mg/L,考虑利奈唑胺剂量过大所致,剂量减为0.3g q12h。2021年3月27日复查血常规:血小板 $29 \times 10^9/L$,体温上升至37.5℃。2021年3月28日复查血常规:血小板 $16 \times 10^9/L$,体温较前上升,最高37.8℃,利奈唑胺血药浓度为8.7mg/L。血小板持续下降,出血风险上升,遂停用利奈唑胺,同时加用氯法齐明、环丝氨酸联合抗结核治疗。2021年3月30日至4月9日,复查血常规:血红蛋白逐渐上升至86g/L,血小板逐渐上升至 $129 \times 10^9/L$,体温波动在36.7~37.8℃之间,患者意识好转,可简单对答,呼吸尚可,无明显咳嗽、咳痰,生命体征平稳,遂转出监护室。

2 讨论

2.1 利奈唑胺引起血小板减少关联性分析

患者院外使用异烟肼、利福平、链霉素抗结核治疗,入院(2021年3月6日)辅助检查血常规提示:白细胞、血小板正常,血红蛋白偏低。予以异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素抗结核治疗5天,2021年3月11日,脑脊液xpert-TB/RIF:结核分枝杆菌(+),利福平耐药。根据2016WHO耐药结核治疗指南换为左氧氟沙星、阿米卡星、利奈唑胺、异烟肼、吡嗪酰胺抗结核治疗。2021年3月19日至3月28日,血小板呈持续下趋势,最低 $16 \times 10^9/L$,血红蛋白、白细胞较前无明显变化,监测利奈唑胺Cmin9.6mg/L(>6.5mg/L),随停用利奈唑胺,换为氯法齐明、环丝氨酸,后血小板呈上升趋势,2021年4月9日复查血小板恢复正常($129 \times 10^9/L$)。根据我国《药品不良反应报告和监测管理办法》的药品不良反应关联性评价方法(使用利奈唑胺及血小板减少的发生时间顺序合理;停药以后血小板降低停止,逐渐恢复正常;未再使用利奈唑胺;说明书明确指出利奈唑胺容易引起血小板减少)判定,血小板减少很可能是利奈唑胺导致的。

2.2 利奈唑胺引起血小板减少的机制

结合国内外报道利奈唑胺相关性血小板减少症发生率为2.44%~64.7%,但利奈唑胺导致血小板减少的作用机制尚无明确定论,考虑其可能的机制为两种:(1)免疫介导:利奈唑胺或其代谢产物与血小板表面膜蛋白Ib/Ix或糖蛋白IIb/IIIa结合形成免疫原性复合物,被免疫球蛋白G(LgG)抗体识别并结合于Fab段,这种LgG抗体-利奈唑胺-PLT复合物被网状内皮细胞吞噬清除,最终导致PLT减少^[8]。(2)骨

髓抑制：利奈唑胺上市后有骨髓抑制报道（包括贫血、白细胞减少、全血细胞减少和PLT减少）^[9]。

2.3 利奈唑胺引起血小板减少的危险因素

Takahashi等^[10]人关于利奈唑胺治疗导致血小板减少的相关危险因素研究提示：利奈唑胺使用疗程大于14天易发生血小板降低。Takashi Niwa等^[11]人关于接受静脉注射利奈唑胺治疗的日本成年患者发生血小板减少相关因素的回顾性队列研究显示：在单因素分析中，日剂量大于22mg/kg、低基线血小板计数（小于 $200 \times 10^9/L$ ）、肌酐清除率（小于30ml/min）是利奈唑胺治疗相关血小板减少的显著因素。在多变量分析中，只有每日剂量大于22mg/kg是利奈唑胺治疗相关血小板减少的显著危险因素。Takashi Niwa等^[12]根据基础血小板计数、体重等危险因素调整剂量，降低利奈唑胺相关性血小板减少风险研究提示：单因素、多因素的回归分析显示，体重低于55kg、基线血小板计数 $200 \times 10^9/L$ 、日剂量大于22mg/kg是利奈唑胺致血小板减少的危险因素。Federico Pea等人^[13]关于TDM可改善利奈唑胺长期治疗成人患者的安全结局研究提示：利奈唑胺C_{min}维持在2-6.53mg/L，AUC₂₄维持在160-280.74mg/L*h有助于提高患者安全。本例患者在应用利奈唑胺第8天出现血小板持续减少，但具备了血小板基数偏低（ $177 \times 10^9/L$ ）、体重低于55kg（50kg）、血药浓度过大（9.6mg/L）等3个危险因素，增加了发生血小板减少的风险。

2.4 MDR 结核性脑膜炎合并血小板减少患者的治疗

该患者采用2016年WHO耐药结核指南推荐方案：左氧氟沙星0.75g qd、B组阿米卡星0.8g qd、C组利奈唑胺600mg q12h、D1组吡嗪酰胺1g qd+大剂量异烟肼900mg qd治疗。在治疗过程中，出现血小板进行性减少（ $33 \times 10^9/L$ ），考虑利奈唑胺所致。2016年和2020年WHO耐药结核指南，都将利奈唑胺纳入核心治疗药物，但根据利奈唑胺导致血小板减少危险因素评判，患者可能剂量过大，即浓度提示C_{min}9.6mg/L，减为300mg q12h治疗。4天后血小板减少至 $16 \times 10^9/L$ ，复查利奈唑胺C_{min}8.7mg/L，仍然>6.53mg/L，此时患者体温、意识较前明显好转，考虑目前耐药结核治疗方案有效，但由于血小板低于 $20 \times 10^9/L$ ，出血风险较大，以及结合患者低体重、基础血小板值低、疗程已经>2周等危险因素会导致血小板进一步下降，不宜继续使用利奈唑胺，权衡利弊后，停用利奈唑胺，加用二线药物氯法齐明、环丝氨酸进行治疗。在换为氯法齐明、环丝氨酸约3天后复查血小板呈上升趋势，约12天后，患者血小板恢复正常（ $129 \times 10^9/L$ ），患者体温波动在36.6-37.8℃之间，意识可简单对答，生命体征平稳，患者恢复可，遂转出重症医学科继续治疗。

3 总结

在临床使用利奈唑胺过程中，临床上应严格掌握适应证，以及使用疗程一般不超过2周，否则容易出现血小板减少。而对于耐药结核的治疗，疗程长，因此建议监测利奈唑胺的血药浓度（C_{min}维持在2-6.53mg/L，AUC₂₄维持在160-280.74mg/L*h），根据血药浓度变化来调整使用剂量。除此监测血药浓度之外，还可根据肌酐水平（小于50ml/min）、血小板基线水平（低于 $200 \times 10^9/L$ ）、体重（低于55kg）、日剂量（大于22mg/kg）等危险因素综合判断发生血小板风险。当出现严重血小板减少

不能继续使用利奈唑胺时，应根据耐药结核指南，结合患者疾病状态，选择二线结核药物进行联合治疗。

参考文献：

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 105.
- [2] Gallagher RM, Pizer B, Ellison JA, et al Glycopeptide insensitive Staphylococcus aureus subdural empyema treated with linezolid and rifampicin. J Infect 2008; 57:410-3.
- [3] Zhang L, Pang Y, Yu X, et al. Linezolid in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis[J]. Infection, 2014, 42(4): 705-711.
- [4] Garcia-Prats AJ, Rose PC, Hesselning AC, et al. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: a review and recommendations[J]. Tuberculosis (Edinb), 2014, 94(2): 93-104.
- [5] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update.
- [6] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Drug-resistant tuberculosis treatment. 2020.
- [7] 中华医学会结核病学分会, 利奈唑胺抗结核治疗专家共识编写组, 利奈唑胺抗结核治疗专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(1): 14-19.
- [8] James N George, Richard H Aster, Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management, Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009;153-8
- [9] 卫生部合理用药专家委员会组织. 中国医师药师临床用药指南. 重庆: 重庆出版社, 2009: 174-175.
- [10] Yoshiko Takahashi. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy[J]. J Infect Chemother, 2011, 17(3): 382-387.
- [11] Takashi Niwa. Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intravenous linezolid therapy[J]. Clin Ther, 2009, 31(10): 2126-2133
- [12] Takashi Niwa. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients, J Infect Chemother, 2012, 67(8): 2034-2042.
- [13] Federico Pea. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients, J Infect Chemother, 2012, 67(8): 2034-2042.
- [14] DONG YH, XIE J, CHEN LH, et al. Therapeutic drug monitoring and receiver operating characteristic curve prediction may reduce the development of linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients[J]. Eur J Clin Microbiol, 2014, 33(6): 1029-1035.

作者简介：

通讯作者：戴文真（1987.04-）男，汉族，重庆市璧山区，重庆市璧山区人民医院，本科，主管药师，研究方向：抗感染方向。