基于 FAERS 数据库的利奈唑胺不良事件信号挖掘

莫庆明[1,2]，朱日婷[1]，韩翠芳[3*]
（1. 广东医科大学药学院，广东东莞 523000；2. 肇庆市第一人民医院药学部，广东肇庆 526000；
3. 广东医科大学广东省医学分子诊断重点实验室，广东东莞 523000）

摘要：目的 了解利奈唑胺在真实世界中的药物不良事件发生情况，并评估利奈唑胺的用药安全性，基于美国 FDA 不良事件自发呈报系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）数据库的数据对利奈唑胺不良事件信号进行挖掘，为临床药物治疗监测提供参考。**方法** 从 FAERS 数据库中筛选 2018 年第 1 季度至 2023 年第 3 季度共 23 个季度的利奈唑胺不良事件报告数据，完成数据清洗后使用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法和英国药品和健康产品管理局（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency，MHRA）综合法进行不良事件信号挖掘，以 ROR 值和比例报告比值（proportional reporting ratio，PRR）衡量不良事件的相关性。**结果** 获得以利奈唑胺为首要怀疑药物的不良事件报告 26 075 例次，挖掘出不良事件信号 619 个。利奈唑胺不良事件信号涉及全身性疾病及给药部位各种反应、感染及侵染类疾病、血液和淋巴系统疾病以及各类检查。结果发现，信号较强的不良事件为最低抑菌浓度［ROR 95% 置信区间（confidence interval，CI）下限＝ 598.04，PRR ＝ 1904.92］、铁粒幼红细胞性贫血（ROR 95%CI 下限＝ 515.20，PRR ＝ 1108.32）及纵隔积液（ROR 95%CI 下限＝ 369.74，PRR ＝ 1904.92），同时也挖掘出毛舌（ROR 95%CI 下限＝ 97.39，PRR ＝ 144.43）、脉络膜炎（ROR 95%CI 下限＝ 200.02，PRR ＝ 306.90）及门静脉海绵样变性（ROR 95%CI 下限＝ 180.90，PRR ＝ 507.98）等在说明书中未提到的不良事件信号。**结论** 利奈唑胺在临床使用过程中需密切监测治疗效果不佳、血液系统相关的不良事件 / 反应，本研究结果亦提醒医务人员在药物治疗监测过程中应关注信号值较强的不良事件新信号，保障临床用药的安全性及有效性。

关键词：利奈唑胺；FAERS 数据库；不良事件 / 反应；不良反应监测
中图分类号：R978.1 ＋ 9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2024）05-0506-08
DOI：10.13683/j.wph.2024.05.010

Data mining for adverse events signal of linezolid based on FAERS database

MO Qingming[1,2], ZHU Riting[1], HAN Cuifang[3*]
（*1. School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan 523000, Guangdong Province, China; 2. Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Zhaoqing, Zhaoqing 526000, Guangdong Province, China; 3. Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Molecular Diagnostics, Guangdong Medical University, Dongguan 523000, Guangdong Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To understand the occurrence of adverse events of linezolid in the real world and evaluate its medication safety, and mine adverse event signals of linezolid based on the data from the FDA Adverse Event Reporting System（FAERS）database, to provide reference for clinical drug treatment monitoring. ***Methods*** A total of 23 quarters of linezolid adverse event report data from the first quarter of 2018 to the third quarter of 2023 were screened from the FAERS database. After data cleaning, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency（MHRA）comprehensive method. The correlation of adverse events was measured using ROR values and proportional reporting ratio（PRR）. ***Results*** A total of 26 075 adverse event reports with linezolid as the primary suspected drug were obtained, and 619

收稿日期：2024-01-09
作者简介：莫庆明，主管药师，研究方向：临床药学。
通信作者：韩翠芳，助理研究员，硕士生导师，研究方向：药理学。
基金项目：广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金项目（2021A1515012206）

adverse event signals were mined. The adverse event signals of linezolid involved systemic diseases and reactions at the administration site, infections and infectious diseases, the blood and lymphatic system diseases, and various examinations. Adverse events with strong signals were found to be minimum inhibitory concentration[ROR 95% confidence interval(CI) lower limit=598.04, PRR=1 904.92], sideroblastic anemia(ROR 95% CI lower limit=515.20, PRR=1 108.32) and mediastinal effusion(ROR 95% CI lower limit=369.74, PRR=1 904.92). At the same time, adverse event signals such as trichoglossia(ROR 95% CI lower limit=97.39, PRR=144.43), choroiditis(ROR 95% CI lower limit=200.02, PRR=306.90) and cavernous transformation of portal vein(ROR 95% CI lower limit=180.90, PRR=507.98) were also identified that were not mentioned in the instructions. ***Conclusion*** Linezolid needs to be closely monitored for poor treatment efficacy and adverse events/reactions related to the blood system during clinical use. The results of this study also remind medical personnel to pay attention to new adverse event signals with strong signal values during drug treatment monitoring to ensure the safety and effectiveness of clinical medication.

Key words: linezolid; FAERS database; adverse events/reactions; adverse reactions monitoring

随着耐药革兰氏阳性菌及耐药结核分枝杆菌的检出率逐年升高，利奈唑胺在临床抗感染治疗中的作用及地位不断提高，现已成为抗耐药革兰氏阳性菌的一线治疗药物及治疗耐药结核病的核心药物[1—4]。利奈唑胺是一种合成的噁唑烷酮类抗菌药物，2000 年首次获美国 FDA 批准上市。其药理作用发生在细菌蛋白质合成的起始阶段，作用于 50S 亚基上核糖体 23S 结合位点（P 位点），从而抑制 70S 起始复合物的形成，最终产生抑菌作用[5]。

利奈唑胺属于可逆性单胺氧化酶抑制剂，与其他药物同时服用时产生相互作用继而发生药物不良反应的可能性大，且利奈唑胺药品说明书中所述不良反应涉及的系统器官分类较广，包括感染和侵染、血液和淋巴系统异常及免疫系统异常等。国内外对于利奈唑胺在临床使用的不良反应监测报告多为个案报道或小样本回顾性分析。利用大数据对利奈唑胺进行不良事件信号挖掘可有效避免样本量少所导致的结果偏倚，发现更多不良事件信号。本研究利用美国 FDA 不良事件自发呈报系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）数据库中收录的利奈唑胺临床用药不良事件进行数据分析，挖掘安全事件信号较强、未在说明书中有所提及的药物不良事件 / 反应，为临床药物治疗监测提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据来源于 FAERS 数据库，该数据库中的数据每季度更新一次，可供公众免费获取。提取 2018 年第 1 季度至 2023 年第 3 季度共 23 个季度的以“利奈唑胺（linezolid）”为首要怀疑药物的不良事件全部数据，通过在线分析工具 OpenVigil2.1(https://openvigil.sourceforge.net/) 完成数据提取。

1.2 数据处理

将提取的数据以“CSV”格式文件导出，导入 Microsoft Excel 2016 软件中进行数据处理。将数据库中有拼写错误和数据重复的不良事件报告完成数据清洗后，再使用国际医学用语词典（medical dictionary for drug regulatory activities，MedDRA）对利奈唑胺不良事件报告的首选术语（preferred terms，PT）和涉及的系统 - 器官（system organ class，SOC）进行标准化编码，将需要汉化的词汇进行中英文映射对照[6]，完成数据处理工作。

1.3 数据分析

对于报告病例的基本特征，采用统计性描述的方法进行分析，分别对报告病例的性别、年龄、报告年份、药物在事件中的作用、报告国家及转归做

统计分析。使用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法对不良事件进行信号挖掘。该方法属于比例失衡法中的一种，因具有计算结果一致性好、算法简易、能估计相对危险度、可减少对照组选择偏倚等特点而被广泛应用于不良事件信号挖掘[7]。为尽可能减少信号挖掘出现假阳性结果，本研究还结合英国药品和健康产品管理局（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency，MHRA）综合法进行信号挖掘。

1.4 信号筛选

信号挖掘计算方法均基于四格表，若 ROR 法及 MHRA 综合法同时达到 2 种计算方法的阈值，即报告病例数≥ 3；ROR 法双侧检验 95% 置信区间（confidence interval，CI）下限＞ 1；比例报告比值（proportional reporting ratio，PRR）＞ 2 且 $\chi^2 \geq 4$ 则产生 1 个不良事件信号，见表 1、2。基于算法得出的 ROR 值及 PRR 值反映其与对应的不良事件之间的统计学相关性，数值越大，则表示关联性越强。

表 1 比例失衡法四格表
Table 1 Four grid table of the proportional imbalance method

项目	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	n=a+b+c+d

注：a：指目标不良事件在目标药物人群中发生的频数；b：目标药物发生不良事件总数（a + b）减 a 值；c：目标不良事件总例次（a + c）减 a 值；d：背景人群发生的总不良事件例次（n）-a-b-c。

Note: a: refers to the frequency of target adverse events in the target drug population; b: the total number of adverse events (a + b) of the target drug minus the value of a; c: the total number of target adverse events (a + c) minus a value; d: total adverse events in the background population (n) -a-b-c.

2 结果

2.1 不良事件 / 反应报告病例基本特征

通过对 FAERS 数据库中 2018 年 1 月 1 日至 2023 年 9 月 30 日利奈唑胺不良事件数据进行统计分析，共获得不良事件报告病例数 8 538 例，报告不良事件 26 075 例次。男性（48.56%）报告比例高于女性（38.09%）；报告数量最多的年龄范围为 45 ～ 65 岁；报告国家排名前 5 的分别为美国、法国、中国、英国及西班牙；严重的结局指标中以住院最多，占 27.55%，其次为死亡（17.01%）；在药物不良事件相关性评价方面，以利奈唑胺为主要怀疑药物的报告最多，占 48.04%。利奈唑胺相关的不良事件基本信息见表 3。

表 2 ROR 和 MHRA 综合法的计算公式及阈值
Table 2 The calculation formula and threshold of the ROR and MHRA comprehensive method

方法	计算公式	阈值
ROR法	$ROR=\frac{a/c}{b/c}=\frac{ac}{bc}$ $SE(\ln ROR)=\sqrt{(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d})}$ $95\%CI=e^{(\ln ROR)\pm 1.96SE(\ln ROR)}=e^{(\ln ROR)\pm 1.96\sqrt{(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d})}}$	a≥3且95%CI（下限）＞1
MHRA综合法	$PRR=\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $x^2=\frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$	a≥3且PRR值≥2且χ^2≥4

2.2 不良事件 / 反应信号累及 SOC

采用 MedDRA（26.0 版）对不良事件 / 反应进行编码和标准化，并按照系 SOC 进行分类。发现共涉及 27 个 SOC，不良事件报告数排名前 3 的分别为全身性疾病及给药部位各种反应（13.88%）、感染及侵染类疾病（10.16%）和各类检查异常（10.00%）；血液及淋巴系统疾病（9.07%）和各类神经系统疾病（7.99%）等说明书常见不良反应所涉及的 SOC 报告数亦排名较前，见表 4。

2.3 不良事件 / 反应信号报告例数排名

通过对利奈唑胺相关不良事件 PT 报告例数进行统计，发现报告数最多的不良事件为超说明书使用、血小板减少症及药物无效。除药品说明书中常见的药品不良反应外，心电图 QT 间期延长、血清素综合征及急性肾损伤等未在说明书中有所提及的不良事件亦出现在不良事件 PT 报告数排名前 25 位

表 3 利奈唑胺不良事件报告的基本信息［*n*(%)］

Table 3 Basic information on adverse event reports of linezolid［*n*(%)］

指标	报告数/n(%)
性别	
女	3 252(38.09)
男	4 146(48.56)
未知	1 140(13.35)
年龄	
＜18	482(5.65)
≥18,＜45	1 865(21.84)
≥45,＜65	2 220(26.00)
≥65,＜75	1 303(15.26)
≥75	1 083(12.69)
未知	1 585(18.56)
报告年份	
2018	1 598(18.72)
2019	1 458(17.08)
2020	738(8.64)
2021	1 067(12.50)
2022	2 028(23.75)
2023	1 649(19.31)
药物在事件中的作用	
主要怀疑药物	4 102(48.04)
次要怀疑药物	3 094(36.24)
合并用药	1 252(14.66)
相互作用	90(1.06)
报告国家(前5位)	
美国	1 821(21.33)
法国	1 076(12.60)
中国	704(8.25)
英国	653(7.65)
西班牙	595(6.97)
转归	
死亡	1 452(17.01)
住院	2 397(27.55)
危及生命	633(7.41)
残疾	87(1.02)
先天性畸形	2(0.02)
其他	3 967(46.46)
合计	8538

表 4 利奈唑胺不良事件信号累及 SOC

Table 4 Adverse event signal of linezolid affecting system organs

系统/器官疾病	信号数/个	报告数/份	构成比/%
全身性疾病及给药部位各种反应	32	3 618	13.88
感染及侵染类疾病	139	2 650	10.16
各类检查异常	90	2 607	10.00
血液及淋巴系统疾病	31	2 366	9.07
各类损伤、中毒及操作并发症	26	2 236	8.58
各类神经系统疾病	44	2 084	7.99
胃肠系统疾病	30	1 922	7.37
代谢及营养类疾病	21	1 187	4.55
皮肤及皮下组织类疾病	31	1 173	4.50
呼吸系统、胸及纵隔疾病	29	1 085	4.16
肝胆系统疾病	34	929	3.56
精神病类	15	712	2.73
肾脏及泌尿系统疾病	16	706	2.71
心脏器官疾病	20	594	2.28
眼器官疾病	13	527	2.02
血管与淋巴管类疾病	9	412	1.58
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	8	383	1.47
免疫系统疾病	6	241	0.92
耳及迷路类疾病	4	166	0.64
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	9	160	0.61
各种手术及医疗操作	4	95	0.36
内分泌系统疾病	2	70	0.27
妊娠期、产褥期及围产期状况	0	45	0.17
各种先天性家族性遗传性疾病	3	31	0.12
产品问题	1	31	0.12
生殖系统及乳腺疾病	2	29	0.11
社会环境	0	16	0.06
合计	619	26 075	100

之中，见表 5。

2.4 不良事件 / 反应信号强度排名

利奈唑胺的不良事件 / 反应信号强度排名（根据 ROR 95%CI 下限大小）见表 6。在信号强度排名前 25 位的 PT 中，除比较常见的贫血、视神经病变等不良事件外，还发现部分较为少见的药物不良事

表 5 利奈唑胺不良事件报告例数前 25 位 PT

Table 5 Top 25 PT for adverse event reporting of linezolid

首选术语	报告数/份	ROR 95%CI下限	PRR (χ^2)
超说明书使用*	918	2.38	2.37 (761.39)
血小板减少症	631	19.26	19.38 (10 751.31)
药物无效	614	1.02	1.10 (5.70)
贫血	530	9.76	10.04 (4 277.42)
心电图QT间期延长*	504	19.61	21.30 (5 560.22)
药物相互作用	389	7.12	7.57 (2 201.95)
乳酸酸中毒	389	28.56	30.23 (10 564.96)
周围神经病	327	9.33	10.06 (2 633.89)
恶心	281	1.02	1.14 (4.72)
血清素综合征*	281	42.00	45.88 (11 602.13)
呕吐	278	1.81	2.00 (140.35)
产品用于未经批准的适应证*	251	1.62	1.81 (91.44)
耐药	250	19.69	21.72 (4 791.50)
发热	237	2.20	2.46 (205.56)
血小板计数降低	227	5.49	6.13 (965.13)
急性肾损伤*	226	2.52	2.82 (265.61)
病情恶化	225	1.77	1.99 (110.63)
腹泻	218	0.88	1.01 (0.01)
全血细胞减少症	213	12.08	13.52 (2 419.42)
多器官功能障碍综合征*	183	13.68	15.53 (2 427.92)
呼吸困难	181	0.90	1.04 (0.28)
感染性肺炎	171	1.47	1.69 (48.40)
死亡	165	0.37	0.44 (121.67)
各种制剂毒性	160	2.00	2.31 (118.54)
肝脏毒性	154	14.91	17.21 (2 285.80)

注：* 表示在说明书中未提到的不良事件。

Note: * indicates an adverse event not mentioned in the label.

件信号，如纵隔积液、低脂血症、脉络膜炎和毛舌等，且相当一部分的强信号并未在说明书中提及。

3 讨论

从报告时间与报告来源地区方面分析，2020 年至 2021 年利奈唑胺不良事件报告数量较前减少。期间新型冠状病毒在全球广泛流行，临床抗感染治疗受到前所未有的挑战，主要表现在抗感染治疗方案更复杂、联合用药方案更多以及疗程更长。一项纳入 23 项临床研究的系统评价指出，在新型冠状病毒流行期间耐药性比较显著的革兰氏阳性菌是金黄色葡萄球菌和屎肠球菌；进一步探讨其耐药性，发现屎肠球菌对临床常用的氨苄西林、红霉素及环丙沙星等抗菌药物耐药性较高[8]。在病毒与细菌混合感染情况下，万古霉素及利奈唑胺的使用量增多必然会致使不良事件报告数也随之增多。但从实际情况看，医疗资源不足反而导致临床诊治过程中对于不良事件监测的敏感性及准确性有所下降，这可能是在此期间利奈唑胺相关不良事件报告显著减少的主要原因。而这种情况在 2022 年第 1 季度之后得到明显改善，此时医院资源挤兑情况已得到明显改善，说明药物不良反应 / 事件监测工作受突发公共卫生事件影响程度较大。利奈唑胺作为耐药革兰

表 6 利奈唑胺不良事件报告信号强度前 25 位 PT

Table 6 Top 25 PT for signal intensity in adverse event reporting of linezolid

首选术语	报告数/份	ROR 95%CI下限	PRR (χ^2)
最低抑菌浓度	10	598.04	1 904.92 (4 905.89)
铁粒幼红细胞性贫血	16	515.20	1 108.32 (6766.95)
纵隔积液*	5	369.74	1 904.92 (2 201.06)
抗微生物药敏感性试验耐药	18	335.00	623.43 (5 814.20)
低脂血症*	5	303.63	1 269.95 (1 924.80)
草药毒性	3	237.83	2 285.91 (1 188.70)
中毒性视神经病	53	218.97	299.14 (11 095.95)
脉络膜炎*	29	200.02	306.90 (6 087.07)
门静脉海绵样变性*	6	180.90	507.98 (1 529.68)
腹主动脉消化道瘘*	10	171.03	362.84 (2 205.17)
肾动脉穿孔*	3	153.82	761.97 (790.81)
视神经病	89	138.79	173.00 (12 264.28)
间隔性脂膜炎*	8	134.34	304.79 (1 519.79)
血管假性动脉瘤性血栓形成	3	127.93	571.48 (677.12)
慢性多发性神经病	4	114.76	380.99 (772.90)
皮肤毛霉菌病*	11	110.18	214.92 (1 663.61)
插管部位超敏	3	109.28	457.18 (591.86)
中枢神经系统脑室炎*	13	105.77	194.23 (1 840.23)
毛舌*	29	97.39	144.43 (3352.80)
出血性胰腺炎	17	90.68	152.39 (2 006.25)
脓肿分枝杆菌感染*	31	88.96	129.79 (3 275.86)
良性软组织肿瘤*	3	84.46	326.56 (472.49)
网织红细胞减少症	6	77.90	190.49 (759.37)
线粒体中毒	36	77.05	108.85 (3 272.47)
非血小板减少性紫癜*	4	76.47	234.45 (543.52)

注：*表示在说明书中未提到的不良事件。

Note: * indicates an adverse event not mentioned in the label.

氏阳性菌的一线治疗药物，近年越来越多地被用于治疗耐多药结核病。2022 年 12 月，世界卫生组织发布的耐多药 / 利福平耐药结核病的新疗法指南中亦提及使用利奈唑胺作为联合用药方案中的药物之一[9]。美国作为利奈唑胺研制企业所在国家，临床用药经验相较于其他国家更为丰富，不良事件报告数量最多。随着我国不良反应监测体系的不断完善，药品不良反应监测数据上报的数量及质量均得到明显提升。本研究结果显示，我国在不良事件上报数量方面位列第 3。此外，由于利奈唑胺属于特殊使用级抗菌药物，仅在诊断为严重耐药革兰氏阳性菌感染或耐药结核病时使用，国内也有相关法规指出该级别药物不允许在门诊使用[10]，故而通常是在严重感染的情况下方使用该药物。基于以上情况，虽然利奈唑胺导致的严重结局中住院、死亡及危及生命占比较高，但在患者诊断为严重感染性疾病时，原发性疾病的影响与临床转归的相关性亦不容忽视。

在利奈唑胺所导致的不良事件中，本研究显示，超说明书使用的报告例数最多，主要原因可能是目前药品说明书的维护更新具有滞后性。临床实际工作中，医务人员更倾向于按照最新的临床治疗指南

或专家共识等循证医学证据制定治疗方案，因此存在超说明书用药的情况。2022 年 3 月最新实施的《医师法》亦明确指出医生在循证医学证据的支撑下可超说明书用药[11]。鉴于目前细菌耐药形势严峻，临床抗感染治疗药物选择局限性大，不可避免地会出现超说明书使用的情况，但医务人员需注意在超说明书用药过程中完善患者知情同意告知流程，保障患者及自身权益。同时，由于超说明书用药存在很多的不确定性，治疗期间开展药品不良反应监测工作显得尤为重要。在信号挖掘结果方面，本研究显示，报告数较多的不良反应为血小板减少症、贫血等血液系统不良反应，这与药品说明书记载的不良反应内容及此前的研究结果一致[12—13]。利奈唑胺诱导的血小板减少症是导致重症患者死亡的危险因素之一[14]，故此在药物治疗监测工作中需密切监测血液系统方面不良反应，治疗过程中定期复查患者血小板计数。此外，现有研究表明，利奈唑胺导致的血小板减少症与患者肌酐清除率相关，肾功能受损患者更易出现与利奈唑胺相关的血小板减少症[15]。因此，在使用利奈唑胺时需根据患者肌酐清除率及体质量等因素制定个体化用药方案，如有条件可利用个体化血药浓度监测手段进行监护，保障血药浓度达标的同时尽量减少血液系统不良反应的发生。

由于利奈唑胺是一种可逆的、非选择性的单胺氧化酶抑制剂，与其他多种临床常用药物同时使用会使药物相互作用发生的可能性大幅提升。如与类肾上腺素能类（拟交感神经）药物合用时可引起升压效应、与选择性 5- 羟色胺类药物联合使用时可能增加血清素综合征的发生风险[16]。因此在本研究中发现的药物间相互作用不良事件亦不少见，临床使用利奈唑胺抗感染治疗时需全面而细致地评估患者治疗方案合理性，尽量避免药物相间互作用的发生，药学专业技术人员在该环节应体现药物治疗监测工作的价值。此外，周围神经病变及视神经炎是利奈唑胺典型不良反应[16]。本研究中亦发现较多此类不良事件，且其信号强度较高，提示医务人员在使用利奈唑胺进行抗感染治疗前需充分考虑治疗方案的获益与风险。若患者本身存在视力受损、视物模糊或视野缺失情况且必须使用利奈唑胺时，可在用药前经眼科专家评估后用药，治疗过程中重点关注该不良反应发生情况。

在本研究中发现较多说明书中未提及的不良事件，其中毛舌是利奈唑胺罕见不良反应，该不良反应在 2020 年之后才在国内有所报道[17—19]。舌背部不能正常脱屑是导致毛舌发生的主要机制，丝状乳头角蛋白产量增加，过度生长和增厚而呈毛发样改变；延长的丝状乳头二次收集食物碎片、细菌、真菌等，导致舌头变色，最终导致毛舌的发生[20]。目前对于利奈唑胺导致毛舌发生的具体机制仍未明确，但可能与利奈唑胺导致的口干相关[21]。毛舌通常对于患者的抗感染治疗效果不会产生较大影响，且基本可耐受，在发生该不良反应时需根据患者病情严重程度决定是否停用利奈唑胺或换用其他药物进行抗感染治疗。而值得注意的是，此类罕见不良反应的发生机制仍需进一步明确，为推动药品说明书及临床诊疗指南的更新提供依据。其余如门静脉海绵样变性、腹主动脉消化道瘘和肾动脉穿孔等说明书中未提及的血管相关不良事件信号强度较高，但其发生例数较少，可能与患者本身疾病因素影响有关，未来可进一步探讨其相关性。

FAERS 数据库属于自发呈报系统，不可避免地会出现数据缺报、漏报或错报的情况，且报告质量标准可能存在不统一的可能。本研究虽通过 2 种信号检测方法相互验证的方式减少信号挖掘结果假阳性或假阴性发生的可能，但所得到的不良事件信号与真实世界药物治疗监测的相关性仍需结合目标对象的实际情况进行分析并进一步观察。

4 结论

综上所述，本研究通过对利奈唑胺在真实世界

中发生的不良事件数据进行统计并分析，发现其涉及的 SOC 与不良事件与说明书中大致相同，在临床治疗过程中对常见的药物不良反应，如血液系统不良反应和神经系统异常等需密切监测其发生情况。对于新发现的有价值且说明书中未提及的药物不良反应如毛舌，亦需在临床治疗中给予关注并进一步了解其相关性，确保临床用药的安全性及有效性。

参考文献：

[1] 周晓兰, 李光辉. 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染治疗与防控[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(4): 13-16.

[2] Nahid P, Mase SR, Migliori GB, *et al.* Treatment of drug-resistant tuberculosis. an official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(10): e93-e142.

[3] Cacace E, Kim V, Varik V, *et al.* Systematic analysis of drug combinations against Gram-positive bacteria[J]. Nat Microbiol, 2023, 8(11): 2196-2212.

[4] Jean S, Liu I, Hsieh P, *et al.* Off-label use versus formal recommendations of conventional and novel antibiotics for the treatment of infections caused by multidrug-resistant bacteria[J]. Int J Antimicrob Agents, 2023, 61(5): 106763.

[5] 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[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(1): 14-19.

[6] 柴双, 刘博琳, 展敬伦, 等. 基于FAERS数据库的替加环素不良事件信号挖掘[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(2): 74-79.

[7] 高鹃, 程峰. 基于FAERS数据库挖掘开展的药物安全性研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(3): 337-340.

[8] Sulayyim HJA, Ismail R, Hamid AA, *et al.* Antibiotic resistance during COVID-19: a systematic review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(19): 11931.

[9] Vanino E, Granozzi B, Akkerman OW, *et al.* Update of drug-resistant tuberculosis treatment guidelines: a turning point[J]. Int J Infect Dis, 2023, 130: S12-S15.

[10] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用管理办法(卫生部令第84号)[EB/OL]. [2024-03-02]. https://www.gov.cn/flfg/2012-05/08/content_2132174.htm.

[11] 彭华, 郑雪倩, 吴杰, 等. 《医师法》视角下超说明书用药临床应用对策[J]. 中国医院, 2022, 26(10): 73-75.

[12] Al-Harbi D, Alturaiki A, Alshngeetee A, *et al.* Linezolid *vs* vancomycin in induced thrombocytopenia[J]. Infect Dis Ther, 2022, 11(4): 1649-1660

[13] Fujii S. Antimicrobial stewardship initiatives and studies by the hospital pharmacist: study of linezolid-associated thrombocytopenia[J]. Yakugaku Zasshi, 2022, 142(12): 1307-1312.

[14] Kim H, Lee E, Cho Y, *et al*. Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study[J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(1): 84-90.

[15] Wicha S G, Mair A, Chiriac U, *et al*. Population pharmacokinetics and toxicodynamics of continuously infused linezolid in critically ill patients[J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 59(5): 106572.

[16] 唐神结, 李亮, 姚岚. 利奈唑胺抗结核治疗专家共识(2022年版)[J]. 抗感染药学, 2023, 20(10): 1025-1032.

[17] 任静, 杜晖, 郑瑶, 等. 利奈唑胺诱导黑毛舌3例[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(4): 291-292.

[18] 杨璐, 时正媛, 王淑梅. 利奈唑胺致26例黑毛舌不良反应的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(4): 568-572.

[19] Luo S, Luo Q, Gao X, *et al.* Adverse reaction report and retrospective analysis of black hairy tongue caused by linezolid[J]. Respir Med Case Rep, 2020, 31: 101159.

[20] Schlager E, St. Claire C, Ashack K, *et al.* Black hairy tongue: predisposing factors, diagnosis, and treatment[J]. Am J Clin Dermatol, 2017, 18(4): 563-569.

[21] 关丽叶, 邱学佳, 赵娜, 等. 利奈唑胺致黑毛舌的文献分析[J]. 医药导报, 2022, 41(6): 901-904.

(编辑：沈　盈)