老年患者利奈唑胺相关贫血的危险因素分析

马红玲，宫兆堂，斯日古楞*
（内蒙古自治区人民医院药学处，内蒙古呼和浩特 010017）

摘要：目的 分析老年患者利奈唑胺相关贫血的危险因素。**方法** 收集2020年1月1日至2022年12月31日在内蒙古自治区人民医院接受利奈唑胺治疗的老年患者资料，分为贫血组及非贫血组，比较两组患者的人口统计学特征、感染部位、感染指标、是否接受连续肾脏替代治疗、快速序贯器官衰竭评估（quick sequential organ failure assessment，qSOFA）评分、实验室检查指标、肾小球滤过率估算值（estimated glomerular filtration rate，eGFR）以及用药情况等差异。通过多因素logistic回归分析老年患者利奈唑胺相关贫血的独立危险因素。**结果** 共纳入104例患者，贫血组19例（18.3%），非贫血组85例（81.7%）。多因素logistic回归发现用药疗程（$P=0.003$）、eGFR（$P=0.008$）及qSOFA评分（$P=0.002$）是发生利奈唑胺相关贫血的独立危险因素。**结论** 老年患者利奈唑胺相关贫血与用药疗程、eGFR及qSOFA评分有关，临床应予以重视。

关键词：利奈唑胺；贫血；危险因素
中图分类号：R978；R556 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)08-0876-006
引用：马红玲, 宫兆堂, 斯日古楞. 老年患者利奈唑胺相关贫血的危险因素分析[J]. 世界临床药物, 2024, 45(8): 876-881.
DOI：10.13683/j.wph.2024.08.012

Analysis of risk factors for lenalidomide-related anemia in elderly patients

MA Hongling, GONG Zhaotang, Siriguleng*
(*Department of Pharmacy, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China*)

Abstract: ***Objective*** To analyze risk factors for linezolid-induced anemia in elderly patients. ***Methods*** The elderly patients receiving linezolid treatment in Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital from January 1, 2020 to December 31, 2022 were collected. The patients were divided into the anemia group and the non-anemia group. The demographic characteristics, infection site, infection indicators, whether continuous renal replacement therapy was received, quick sequential organ failure assessment(qSOFA) score, laboratory test indicators, estimated glomerular filtration rate(eGFR), and drug use in the two groups were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the independent risk factors of linezolid-related anemia in elderly patients. ***Results*** A total of 104 patients were included, with 19 cases(18.3%) in the anemic group and 85 cases(81.7%) in the non-anemic group. Multivariable logistic regression identified duration of medication($P=0.003$), eGFR($P=0.008$), and qSOFA score($P=0.002$) as independent risk factors for linezolid-induced anemia. ***Conclusion*** Linezolid-induced anemia in elderly patients is associated with duration of medication, eGFR, and qSOFA score, which should be paid attention to clinical application.

Key words: linezolid; anemia; risk factors

利奈唑胺最初于2000年获美国FDA批准上市，于2007年被引入中国。其为首个人工合成的噁唑烷酮类抗菌药物，可用于治疗耐药革兰氏阳性菌引起的感染性疾病，包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌及耐万古霉素肠球菌。随着利奈唑胺在临床中的应用越来越频繁，其不良反应（主要是血液学毒性，包括血小板减少和贫血等）也逐渐暴露出来。据文

收稿日期：2024-01-05；**修回日期：**2024-06-28
作者简介：马红玲，副主任药师，研究方向：临床药学。
通讯作者：斯日古楞，主任药师，研究方向：临床药学及药事管理。

献[1—4]报道，血小板减少症的发生率＞ 30%，贫血的发生率为 2.8% ～ 47.3%，明显高于说明书。利奈唑胺致血小板减少的危险因素已有大量文献[5—9]报道，但利奈唑胺相关贫血的研究较少，且结论不尽相同，针对老年人群的研究更少。老年人基础疾病多，联合用药复杂，故本研究分析老年患者发生利奈唑相关贫血的危险因素，提高临床医生对利奈唑胺相关贫血的认识，并更好地评估老年患者发生贫血的风险。

1 资料与方法

1.1 资料收集

回顾性收集 2020 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日在内蒙古自治区人民医院接受利奈唑胺治疗的老年患者。纳入标准：①年龄≥ 60 岁。②口服或静脉使用利奈唑胺，治疗时间≥ 3 d。③接受利奈唑胺治疗前和治疗过程中有监测血红蛋白水平。排除标准：①基线血红蛋白水平低于正常值下限（男性：＜ 130 g/L，女性：＜ 115 g/L）。②合并血液系统疾病或其他出血性疾病。③在利奈唑胺治疗期间接受输血或手术治疗。

1.2 分组方法

利奈唑胺相关贫血定义为接受利奈唑胺治疗后，患者血红蛋白水平较基线值下降≥ 25%[10]。根据患者发生利奈唑胺相关贫血与否，分为贫血组及非贫血组。

1.3 观察指标

通过医院电子病历系统，记录研究人群的基本信息，包括性别、年龄、体质量、基础疾病、感染部位、感染指标（白细胞计数、中性粒细胞比值、降钙素原、C 反应蛋白）、是否接受连续肾脏替代治疗、快速序贯（脓毒症相关）器官衰竭评估［quick sequential（sepsis-related）organ failure assessment，qSOFA］得分、用药前实验室检查指标（包括血红蛋白、总胆红素、总蛋白、白蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶及肌酐）、基于 Cockcroft-Gault 公式计算的肾小球滤过率估算值（estimated glomerular filtration rate，eGFR）以及用药情况（用药疗程、给药途径、联合用药）。各指标赋值见表 1。

表 1 利奈唑胺相关贫血 logistic 回归分析赋值表
Table 1 Assignment table for Logistic regression analysis of linezolid-related anemia

变量	赋值
性别	男＝1，女＝2
qSOFA评分	＜2分＝0，≥2分＝1
给药途径	静脉＝1，口服＝2
接受连续肾脏替代治疗	否＝0，是＝1
白细胞计数	＜4×10⁹/L＝1，4×10⁹/L～10×10⁹/L＝2，＞10×10⁹/L＝3
合并慢性阻塞性肺疾病	否＝0，是＝1
合并高血压	否＝0，是＝1
合并糖尿病	否＝0，是＝1
合并冠状动脉粥样硬化性心脏病	否＝0，是＝1
合并肿瘤	否＝0，是＝1
合并自身免疫性疾病	否＝0，是＝1
合并脑血管病	否＝0，是＝1
血液感染	否＝0，是＝1
肺部感染	否＝0，是＝1
中枢神经系统感染	否＝0，是＝1
腹腔感染	否＝0，是＝1
泌尿系统感染	否＝0，是＝1
联合碳青霉烯类	否＝0，是＝1
联合头孢菌素	否＝0，是＝1
联合头孢哌酮舒巴坦	否＝0，是＝1
联合哌拉西林他唑巴坦	否＝0，是＝1
联合喹诺酮类	否＝0，是＝1
联合氟康唑或伏立康唑	否＝0，是＝1
联合胺碘酮	否＝0，是＝1

1.4 统计学方法

应用 SPSS Statistics25.0 软件进行统计分析。正态分布或近似正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，非正态分布数据用中位数（四分位数间距）表示，根据需要计量资料采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验；计数资料以 n(%) 表示，采用 χ^2 检验、修正 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。经单因素分析和多因素

logistic 回归分析筛选出利奈唑胺相关贫血的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共收集 563 例老年患者资料，根据纳入及排除标准纳入本研究 104 例。所有患者利奈唑胺用量为每 12 h 给药 600 mg，一日 2 次，其中贫血组 19 例（18.3%），非贫血组 85 例（81.7%）。两组患者年龄、性别及合并基础疾病等一般资料比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$），见表 2。

2.2 单因素分析

单因素分析结果显示，两组在用药疗程、肌酐、eGFR、qSOFA 评分及联合使用碳青霉烯类药物方面，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

2.3 多因素 logistic 回归分析

以贫血发生与否为因变量，将单因素分析中 $P < 0.1$ 的指标（用药疗程、肌酐、eGFR、qSOFA 评分、联合使用碳青霉烯类）结合临床实践中评估药物导致贫血可能因素纳入 logistic 多因素回归分析。结果显示，用药疗程（$P = 0.003$）、eGFR（$P = 0.008$）及 qSOFA 评分（$P = 0.002$）是老年患者发生利奈唑胺相关贫血的独立危险因素（$P < 0.05$），见表 4。

3 讨论

利奈唑胺相关贫血的发生机制涉及抑制线粒体蛋白的合成，阻止起始复合物的形成，抑制线粒体呼吸，以及阻断蛋白质合成[11]。利奈唑胺说明书中贫血为常见，而白细胞减少、中性粒细胞减少及血小板减少少见。本研究中，老年患者利奈唑胺相关贫血发生率为 18.3%，远高于说明书，与国内研究基本一致[9,12—13]。提示利奈唑胺相关贫血发生率高，临床医生应予重视。Hanai 等[6] 研究发现，约 50% 的患者在接受利奈唑胺治疗后 14 d 内出现贫血。本研究中，大多数患者在接受利奈唑胺治疗 4 ～ 11 d 内出现贫血，发生中位时间为 6（4.5, 8）d，早于文献[6] 报道，可能与本研究纳入对象为老年患者有关。此外，2 例患者停用利奈唑胺后血红蛋白未恢复正常，3 例患者数据不完整，其余 14 例患者在 6（5, 8）d 内恢复正常。提示临床药师在监护老年患者时，应重点关注利奈唑胺使用 1 周内的血红蛋白计数。

老年患者基础疾病较多，免疫力低，多重病原菌感染风险高，常需要联合用药。本研究除比较人口学特征、合并疾病及实验室指标外，还分析脓毒症（qSOFA 评分≥ 2 分）、联合使用抗菌药物以及与利奈唑胺同底物代谢的胺碘酮的影响。多因素

表 2 两组一般资料比较

Table 2 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目		非贫血组（n=85）	贫血组（n=19）	$\chi^2/t/Z$值	P值
年龄/岁		79（71, 89）	87（74, 88）	0.910	0.363
男性/n（%）		46（54.1）	13（68.4）	1.294	0.255
合并基础疾病/n（%）	慢性阻塞性肺疾病	22（25.9）	3（15.8）	0.402	0.526
	高血压	45（52.9）	8（42.1）	0.730	0.393
	糖尿病	31（36.5）	8（42.1）	0.210	0.646
	冠状动脉粥样硬化性心脏病	40（47.1）	8（42.1）	0.153	0.695
	肿瘤	27（31.8）	4（21.1）	0.852	0.356
	自身免疫性疾病	2（2.4）	0（0）	*	＞0.999
	脑血管病	29（34.1）	7（36.8）	0.051	0.821

注：*Fisher精确检验。

Note: *Fisher exact test.

表 3 利奈唑胺相关贫血危险因素的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of risk factors for linezolid-associated anemia

项目		非贫血组（n=85）	贫血组（n=19）	$\chi^2/t/Z$值	P值
用药疗程/d		8（5, 11）	13（10, 15）	4.028	＜0.001
qSOFA评分/n（%）	＜2分	76（89.4）	7（36.8）	23.468	＜0.001
	≥2分	9（10.6）	12（63.2）		
给药途径/n（%）	静脉	71（83.5）	16（84.2）	0.196	＞0.999
	口服	9（10.6）	2（10.5）		
连续肾脏替代治疗/n（%）*		0（0）	1（5.3）	*	0.183
血红蛋白/g·L^{-1}		134.2±12.1	138.4±11.4	1.398	0.165
总蛋白/g·L^{-1}		64.0±7.6	63.8±10.4	0.095	0.925
白蛋白/g·L^{-1}		32.0±4.4	31.6±4.1	0.344	0.732
总胆红素/μmol·L^{-1}		12.2（8.2, 15.6）	13.2（8.7, 17.4）	0.480	0.632
谷丙转氨酶/U·L^{-1}		21.6（11.9, 33.7）	19.1（16.0, 62.1）	0.740	0.459
谷草转氨酶/U·L^{-1}		26.3（16.3, 42.1）	30.3（14.3, 41.1）	0.345	0.730
肌酐/μmol·L^{-1}		57.5（44.1, 77.2）	90.8（63.1, 106.0）	3.352	0.001
eGFRml/（min·1.73m^2）$^{-1}$		76.0（56.3, 99.6）	47.8（30.8, 62.6）	3.268	0.001
白细胞计数/n（%）	＜4×10^9/L	2（2.4）	0（0）		
	4×10^9/L～10×10^9/L	41（48.2）	7（36.8）	1.172	0.631
	＞10×10^9/L	42（49.4）	12（63.2）		
中性粒细胞百分比/%		84.0（74, 89.7）	85.4（79.8, 89.4）	0.606	0.545
降钙素原/ng·ml^{-1}		0.3（0.1, 1.2）	0.5（0.2, 1.2）	0.929	0.353
C反应蛋白/mg·L^{-1}		44.7（13.5, 77.4）	78.8（21.0, 116.5）	1.510	0.131
联合碳青霉烯类/n（%）		26（30.6）	12（63.2）	7.104	0.008
联合头孢菌素/n（%）		4（4.7）	0（0）		＞0.999
联合头孢哌酮舒巴坦/n（%）		12（14.1）	0（0）	1.807	0.179
联合哌拉西林他唑巴坦/n（%）		6（7.1）	2（10.5）	0.001	0.971
联合喹诺酮类/n（%）		2（2.4）	0（0）		＞0.999
联合氟康唑或伏立康唑		19（22.4）	3（15.8）	0.104	0.747
联合胺碘酮/n（%）		4（4.7）	1（5.3）		＞0.999
血液感染/n（%）		12（14.1）	2（15.8）	0.000	＞0.999
肺部感染/n（%）		50（58.8）	12（63.2）	0.121	0.728
中枢神经系统感染/n（%）		2（2.4）	0（0）		＞0.999
腹腔感染/n（%）		10（11.8）	3（15.8）	0.009	0.924
泌尿系统感染/n（%）		23（27.1）	2（10.5）	1.507	0.220

注：*Fisher精确检验

Note: *Fisher exact test.

logistic 回归分析显示，用药疗程、eGFR 及 qSOFA 评分是老年患者发生利奈唑胺相关贫血的独立危险因素。

Hanai 等[6] 认为用药疗程是利奈唑胺相关贫血的唯一独立危险因素，约 50% 发生贫血的患者接受利奈唑胺治疗时间超过 14 d。在本研究中，用药疗程是老年患者发生利奈唑胺相关贫血的独立危险因素之一。沈赟等[14] 发现，用药天数是贫血的独立危险因素。故应将利奈唑胺治疗 10 d 作为贫血风险的阈值，对于接受利奈唑胺治疗时间＞ 10 d 的老年

表 4 利奈唑胺相关贫血危险因素的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of linezolid-related anemia risk factors

项目	β	比值比	95%置信区间	P值
用药疗程	0.341	1.407	1.124～1.762	0.003
肌酐	−0.011	0.989	0.97～1.010	0.302
eGFR	−0.093	0.911	0.85～0.976	0.008
qSOFA评分	4.646	104.192	5.221～2 079.314	0.002
联用碳青霉烯类	2.052	7.781	0.779～77.699	0.081
血红蛋白	0.106	1.112	1.008～1.226	0.033
联用三唑类药物	−1.963	0.14	0.004～5.021	0.282
总胆红素	0.039	1.04	0.935～1.157	0.472
谷丙转氨酶	0.044	1.045	0.993～1.100	0.094
谷草转氨酶	−0.04	0.961	0.884～1.045	0.356

患者，应密切监测血红蛋白水平。

单因素分析显示，两组肌酐存在统计学差异，但多因素 logistic 回归分析显示，基于 Cockcroft-Gault 公式估算的 eGFR 是独立危险因素。eGFR 可更准确地反映患者肾功能。杨万枝等[15]发现，eGFR 降低是重症患者发生利奈唑胺致血红蛋白减少的独立危险因素。Wu 等[2]报告，终末期肾病患者贫血发生率高于非终末期肾病患者（71.4% *vs* 36.5%，$P < 0.003$）。此外，Brier 等[16]报道，与肾功能正常的患者相比，中重度肾功能损伤患者利奈唑胺 2 种代谢产物的曲线下面积分别高出 1.52 倍和 7～8 倍，肾功能损伤与利奈唑胺相关血小板减少症和贫血的发生风险增加有关。王海静等[17]发现，中重度肾功能不全患者利奈唑胺相关贫血的发生风险较肾功能正常者高 2.78 倍。利奈唑胺 30% 以原形药物随尿液排，平均肾脏清除率为 40 ml/min，在肾小管网有重吸收作用。利奈唑胺的药代动力学参数在不同程度肾功能衰竭患者中无变化。利奈唑胺 10% 可形成代谢产物 A，40% 可形成代谢产物 B，2 种代谢产物为无活性的开环羧酸。虽然利奈唑胺血清水平不会因肾功能不全而明显改变，但这 2 种代谢产物会在肾功能不全患者体内累积，且累积会随肾功能不全的严重程度而增加。一项 meta 分析显示，肾功能不全患者利奈唑胺相关血小板减少症和贫血发生风险明显高于肾功能正常患者；该研究还对利奈唑胺血清谷浓度进行系统评价，并确定当谷浓度超过 6～7 μg/ml 时，血液毒性更高[18]。由于笔者未获得患者体内利奈唑胺浓度相关数据，故对于根据患者肾功能调整利奈唑胺剂量是否可降低利奈唑胺相关贫血的发生率还需要进一步探究。

qSOFA 评分≥ 2 分是本研究中发现的一个新的独立危险因素，该指标对利奈唑胺所致的血红蛋白减少的影响尚未见报道。qSOFA 评分可用于脓毒症患者的早期识别，其仅包含 3 个特征：呼吸频率≥ 22 次 / 分、精神状态改变及收缩压≤ 100 mmHg，床旁即可测定，计算容易，每项特征各 1 分，总分数为 0～3 分，当得分≥ 2 分时，提示患者可能处于脓毒症高危状态。脓毒症是由细菌等病原微生物侵入机体引起的全身炎症反应。炎性细胞因子引起白介素 -6 增加，诱导铁调素合成增加，导致血浆铁浓度降低，并直接抑制肠内铁吸收，减少铁的利用，血清转铁蛋白水平降低，红细胞寿命缩短，红细胞大小和血红蛋白含量也减少[19—20]。炎性细胞介导的铁调素降低与利奈唑胺阻断血红蛋白的合成可能存在交互作用，从而增加血红蛋白降低的风险。此外，脓毒症可引起急性器官功能及循环障碍，影响利奈唑胺的代谢，导致体内蓄积，从而引起血液毒性。本研究结果提示脓毒症患者在使用利奈唑胺时更易发生血红蛋白减少，应重点关注这部分人群。

4 结论

综上所述，用药疗程、eGFR 和 qSOFA 评分≥ 2 分是利奈唑胺致老年患者发生贫血的危险因素。对于老年患者，尤其是脓毒症风险高的患者，应用利奈唑胺 10 d 以上或肾功能不全时应密切关注患者的贫血情况，并根据患者情况采取适当的预防措施。

参考文献：

[1] Lin YH, Wu VC, Tsai IJ, *et al*. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency[J]. Int J Antimicrob Agents, 2006, 28(4): 345-351.

[2] Wu VC, Wang YT, Wang CY, *et al*. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with endstage renal disease[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(1): 66-72.

[3] 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.

[4] Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, *et al*. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(9): 2128-2133.

[5] Choi GW, Lee JY, Chang MJ, *et al*. Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in patientswithout haemato-oncologic diseases[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019, 124(2): 228-234.

[6] Hanai Y, Matsuo K, Ogawa M, *et al*. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia[J]. J Infect Chemother, 2016, 22(8): 536-542.

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

[8] 黄燕, 杨春兰, 苏涌, 等. 心脏外科手术后应用利奈唑胺致血小板减少的特征及因素分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(8): 532-536.

[9] 刘彦鑫, 刘婷婷, 魏歌, 等. 利奈唑胺相关血小板减少症的危险因素分析及其风险预测模型的建立[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(8): 777-782.

[10] 戴映, 蒋淑莹, 余旭奔, 等. 住院患者使用利奈唑胺致贫血的相关危险因素[J]. 温州医科大学学报, 2019, 49(12): 900-904.

[11] Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, *et al*. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia[J]. Ann Pharmacother, 2003, 37(4): 517-520.

[12] 苟军强, 王晓锋, 鄂晓, 等. 利奈唑胺相关贫血的风险预测模型构建及应用[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(4): 433-438.

[13] 邹烨, 曹明晨, 沈赟, 等. 利奈唑胺致老年患者贫血的危险因素分析及风险预测模型构建[J]. 中国临床医学, 2022, 29(3): 442-447.

[14] 沈赟, 秦艳, 陈喆, 等. 利奈唑胺致贫血的危险因素分析及预测模型建立[J]. 中南药学, 2020, 18(9): 1572-1576.

[15] 杨万枝, 胡章海, 居靖. 利奈唑胺致重症患者血红蛋白减少的预测模型研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(3): 175-180.

[16] Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, *et al*. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(9): 2775-2780.

[17] 王海静, 王盈盈, 许巧巧, 等. 利奈唑胺致血红蛋白减少的相关危险因素[J]. 中国临床药学杂志, 2020, 29(5): 355-359.

[18] Liu XX, Aoki M, Osa S, *et al*. Safety of linezolid in patients with decreased renal function and trough monitoring: a systematic review and meta-analysis[J]. Bio Med Central Pharmacol Toxicol, 2022, 23(1): 89.

[19] Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, *et al*. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management[J]. Am J Respirat Crit Care Med, 2012, 185(10): 1049-1057.

[20] Mark DG, Morehouse JW, Hung YY, *et al*. In-hospital mortality following treatment with red blood cell transfusion or inotropic therapy during early goal-directed therapy for septic shock: a retrospective propensity-adjusted analysis[J]. Crit Care, 2014, 18(5): 496.

（编辑：王　佳）