康替唑胺致急性肝损伤 1 例及文献回顾

刘景雪，陶 霞，周 洵，温 燕，徐德铎*
（海军军医大学第二附属医院药剂科，上海 200003）

摘要：回顾性分析 1 例重症肺炎患者临床资料。患者 61 岁女性，肾移植术后 17 余年，此次因肺部感染住院治疗。病程中予以康替唑胺等抗感染药物治疗 2 周，但患者肝功能指标异常升高，考虑先停用康替唑胺，给予保肝、降酶等治疗。同时采用 Roussel Uclaf 因果关系评估法进行关联性评价，康替唑胺评分为 8 分，评价结果为很可能。停药后，患者功能指标降至正常水平。该病例提示，在使用康替唑胺时临床药师应协助医生加强监测患者的肝功能，以保障患者用药安全。

关键词：康替唑胺片；急性肝损伤；不良反应
中图分类号：R978.1；R969.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2025）05-0510-006
引用：刘景雪, 陶霞, 周洵, 等. 康替唑胺致急性肝损伤1例及文献回顾[J]. 世界临床药物, 2025, 46(5): 510-515. DOI：10.13683/j.wph.2025.05.014

Acute liver injury caused by conazole: a case report and literature review

LIU Jingxue, TAO Xia, ZHOU Xun, WEN Yan, XU Deduo*
(*Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China*)

Key words: contezolid; acute liver injury; adverse reactions

康替唑胺作为一种新型噁唑烷酮类抗菌药物，2021 年被我国国家药品监督管理局批准用于治疗复杂性皮肤和软组织感染，包括甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌和无乳链球菌感染[1]。康替唑胺可克服利奈唑胺在骨髓抑制和单胺氧化酶抑制方面的局限性[2]。其常见不良反应包括胃肠道反应、骨髓抑制以及头晕等。虽然在Ⅲ期临床试验[3]中，有提示该药物会导致谷丙转氨酶（glutamic-pyruvic transaminase，GPT）及谷草转氨酶（glutamic-oxaloacetic transaminase，GOT）水平升高，但未有其导致肝功能损伤的报道。本案例通过对 1 例肾移植术后合并重症肺炎予康替唑胺合并多种药物致肝功能损伤患者的治疗进行分析，结合相关文献，深入解析药物性肝损伤的诊断路径、药物学评估及干预策略，以期减少药物不良反应，提高用药安全性。

收稿日期：2024-04-11
作者简介：刘景雪，药师，研究方向：临床药学。
通信作者：徐德铎，副主任药师，研究方向：临床药学。
基金项目：上海市医苑新星青年医学人才培养资助计划[SHWSRS(2020)087]；上海市卫健委临床研究专项(202040238)；海军军医大学第二附属医院2024年医疗质量持续改进项目(CZ-CXGJ-MS010)

1 病例资料

患者，女性，61 岁，自述 10 余天前无明显诱因下出现发热，伴有呼吸进行性加重，发热间隔时间不固定，最高体温可达 38.5 ℃，持续时间 2 ～ 3 h，先物理降温可下降，后物理降温无法缓解，未服用药物治疗，故来院就诊。于 2023 年 11 月 29 日以“肺部感染”收治入院。既往有高血压、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、重度肥胖以及肾移植术后病史多年，自服降压药物，血压控制欠佳。

2 诊疗经过

入院查体显示，体温 36.5 ℃，脉搏 80 次 / 分，呼吸 18 次 / 分，血压 119/81 mmHg，氧饱和度 84%。平车推入病房，神志清晰。辅助检查结果显示，

白细胞 17.2×10^9/L，中性粒细胞计数 16.1×10^9/L，红细胞 3.7×10^{12}/L，血红蛋白 99 g/L，超敏 C 反应蛋白 41.32 mg/L，总蛋白 50.2 g/L，白蛋白 30.3 g/L，GPT 13 U/L，GOT 22 U/L，γ- 谷氨酰转移酶 22 U/L，乳酸脱氢酶 499 U/L，肌酐 185 μmol/L，尿酸 306 μmol/L，肾小球滤过率 25 mL/min，降钙素原 0.098 ng/mL，白介素 -6 150.9 pg/mL。胸部 CT 平扫结果显示双肺多发炎症，纤维灶，间质水肿，心脏增大，心包少量积液，主动脉、冠脉钙化，双侧胸膜局部增厚，双肾萎缩（见图 1）。新型冠状病毒检测结果为阳性。入院诊断：肺部感染；新型冠状病毒感染；高血压病 3 级；2 型糖尿病；高脂血症；高尿酸血症；继发性贫血；低蛋白血症；异体肾移植状态。

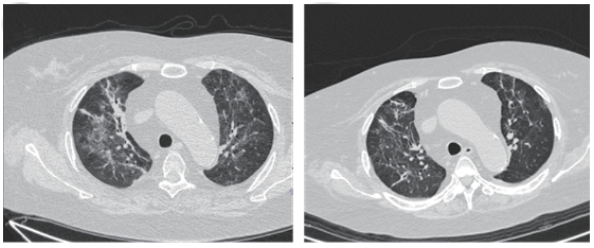


图 1 胸部 CT 前后比较
Figure 1 Comparison of chest CT before and after

患者入院当天（11 月 29 日）行床边血液透析，脱水约 1 900 mL。经医生判断，移植肾已无功能，无需免疫抑制剂保护，同时为避免免疫抑制剂导致严重不良反应，故停用免疫抑制剂，予以注射用甲泼尼龙琥珀酸钠（一日 1 次，每次 20 mg）抗炎，依据经验先给予美罗培南（一日 1 次，每次 0.5 g）、替考拉宁（一日 1 次，每次 0.2 g）、注射用头孢哌酮舒巴坦（12 h 1 次，每次 1.5 g）联合抗感染；给予卡泊芬净注射液（一日 1 次，每次 50 mg）抗真菌，口服奈玛特韦 / 利托那韦片（一日 2 次，每次 150 mg/100 mg）、磷酸奥司他韦胶囊（一日 2 次，每次 75 mg）抗病毒。探因医学高通量测序提示耶氏肺孢子菌感染，予复方磺胺甲噁唑注射液（8 h 1 次，每次 4 mL）治疗。辅以护胃、保肝以及改善微循环等治疗。

12 月 4 日，痰培养结果为多重耐药葡萄球菌，故停用替考拉宁，改为口服康替唑胺片（12 h 1 次，每次 400 mg）继续治疗[4]，维持该剂量至 12 月 14 日。12 月 15 日至 12 月 18 日，考虑康替唑胺片存在骨髓抑制可能，减量至一日 1 次、每次 400 mg。

12 月 14 日，痰培养结果仍有光滑念珠菌，依据经验予以降阶梯广覆盖抗感染治疗，给予两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物（12 h 1 次，每次 25 mg）雾化吸入，维持该剂量和给药频次至 12 月 18 日。

12 月 18 日，复查生化和血液检查指标，GPT 1 186 U/L、GOT 1 177 U/L、总胆红素 24.3 μmol/L、直接胆红素 8.2 μmol/L、γ- 谷氨酰转移酶 125 U/L，碱性磷酸酶 130 U/L（见图 2）。复查高通量测序，结果显示肺孢子菌及金黄色葡萄球菌均未检出，请临床药师会诊后，建议停用康替唑胺片和两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物，使用复方甘草酸苷注射液、注射用谷胱甘肽保肝，增加多烯磷脂胆碱及促肝素保肝降酶。

12 月 25 日 GPT 及 GOT 分别下降至 78 U/L 和 70 U/L。12 月 26 日，复查痰培养结果主要为光滑念珠菌及阴沟肠杆菌，予以两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物（12 h 1 次，每次 25 mg）、替考拉宁（一日 1 次，每次 0.2 g）静脉滴注联合抗感染治疗，维持方案至 12 月 28 日。12 月 28 日复查炎症指标，结果提示炎症指标较前上升，考虑抗感染疗效不佳，加量两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物（一日 1 次，每次 50 mg）。12 月 28 日，GPT 及 GOT 恢复至正常，且再使用两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物期间也未升高。2024 年 1 月 19 日，尿培养结果为念珠菌，予以氟康唑氯化钠注射液（一日 1 次，每次 200 mg）抗真菌治疗。肺部 CT 示，肺部感染较

2023 年 11 月 28 日好转。2024 年 1 月 24 日，患者出现持续低热（图 3），尿培养结果为肺炎克雷伯菌，加用注射用亚胺培南西司他丁钠（12 h 1 次，每次 0.5 g）抗感染治疗。2024 年 1 月 27 日，患者病情稳定，办理出院。主要治疗用药见表 1。

3 讨论

本例患者既往无肝脏疾病相关病史，无食物和药物过敏史，肝病相关抗体检查均为阴性，排除自身免疫性肝病及病毒性肝炎。痰培养结果为多重耐药葡萄球菌，改为口服康替唑胺片继续抗感染治疗。康替唑胺主要通过抑制细菌蛋白质合成过程中所必须的 70S 起始复合体的形成，从而达到抑制细菌生长的作用[2,5]。康替唑胺说明书的推荐剂量为每 12 h 800 mg，持续 7 ～ 14 d，如有必要，可延长治疗时间。噁唑烷酮类抗菌药物临床应用的主要局限性包括其可能引发的不良反应，如血小板减少、白细胞减少、全血细胞减少以及贫血[6]。康替唑胺的主要活性结构与利奈唑胺相同，其结构中重要变化能弥补利奈唑胺的缺陷，显著降低骨髓抑制等不良反应发生风险[7—8]。

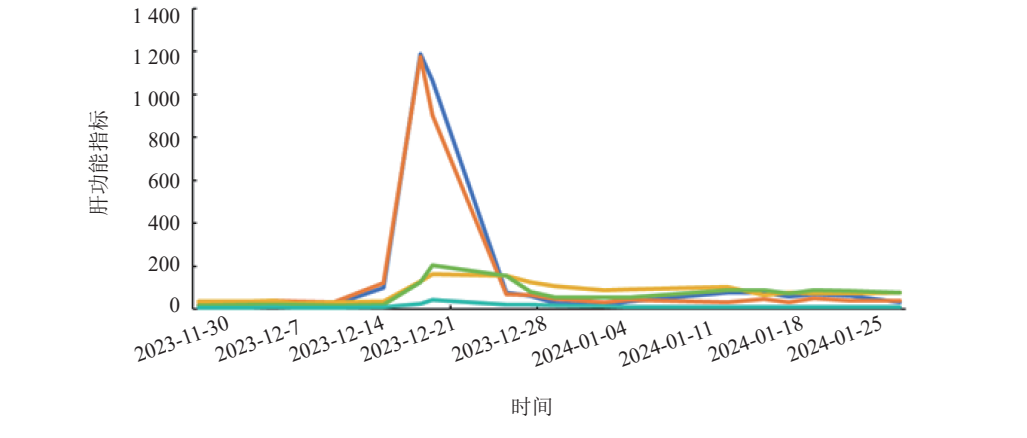


图 2 肝功能指标变化

Figure 2 Changes in liver function indicators

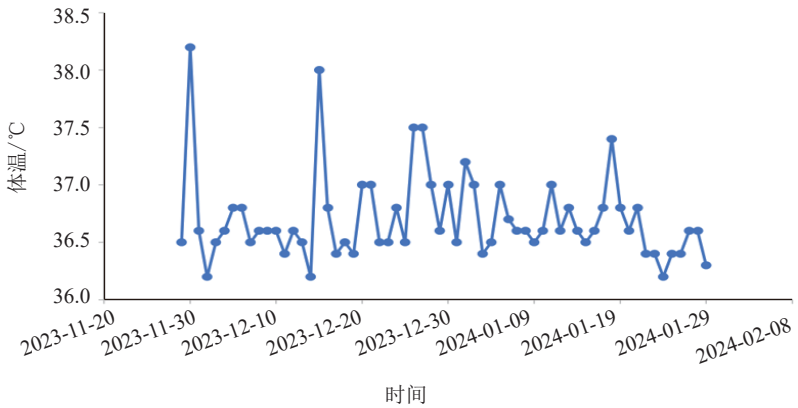


图 3 住院期间体温变化

Figure 3 Temperature changes during hospitalization

表 1 住院期间主要治疗药物

Table 1 Main therapeutic drugs during hospitalization

使用时间	药品名称	用法用量
2023.11.29	注射用美罗培南	静脉滴注，一日1次，每次0.5 g
2023.11.29至2023.12.03；2023.12.27至2024.01.08	注射用替考拉宁	静脉滴注，一日1次，每次0.2 g
2023.11.30至2023.12.02；2023.12.15至2023.12.20	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	静脉滴注，12 h 1次，每次1.5 g
2023.11.30至2023.12.15	复方磺胺甲噁唑注射液	静脉滴注，8 h 1次，每次4 mL
2023.11.30至2023.12.18	注射用醋酸卡泊芬净	静脉滴注，一日1次，每次50 mg
2023.12.03至2023.12.05	盐酸莫西沙星氯化钠注射液	静脉滴注，一日1次，每次0.4 g
2023.12.04至2023.12.14	康替唑胺片	口服，12 h 1次，每次400 mg
2023.12.15至2023.12.18		口服，一日1次，每次400 mg
2023.12.14至2023.12.18；2023.12.26至2023.12.18；2023.12.18至2024.01.08	注射用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物	雾化，12 h 1次，每次25 mg；静脉滴注，12 h 1次，每次25 mg；静脉滴注，一日1次，每次50 mg
2023.12.26至2023.12.29；2024.01.24至2024.1.27	注射用亚胺培南西司他丁钠	静脉滴注，12 h 1次，每次0.5 g
2023.12.30至2024.01.08	注射用氨曲南	静脉滴注，12 h 1次，每次1 g
2024.01.18至2024.01.23	氟康唑氯化钠注射液	静脉滴注，一日1次，每次200 mg

患者自 2023 年 12 月 18 日 GPT 及 GOT 进行性升高，出现严重急性肝损伤。患者入院来肝功能指标正常，笔者怀疑此次急性肝损伤可能由药物导致。回顾患者用药史，发现肝损伤的发生与使用康替唑胺片存在合理的时间关系。自康替唑胺上市以来，笔者在多个数据库如万方、中国知网、PubMed 中对“康替唑胺”“肝毒性”“肝损伤”“contezolid”等关键词进行检索，旨在了解其相关严重不良反应。文献 [9] 报道，康替唑胺片的轻度不良反应包括呕吐、恶心、腹部不适及 GPT、GOT、血尿酸升高；中度不良反应常见头晕、困倦及头痛；偶见白细胞减少、皮疹瘙痒及心律失常；罕见耳鸣、抑郁、血小板升高及高脂血症。经过仔细地搜索、分析，笔者并未发现康替唑胺肝脏不良反应的相关报道。

在研究 [1] 中，每 12 h 接受 800 mg 康替唑胺治疗的患者常见不良反应为恶心、呕吐及腹部不适，GPT、GOT，血尿酸和血胆红素水平升高。文献 [10] 报道，康替唑胺单次给药或多次给药后 48 h 内，约 0.8% ～ 2.3% 的给药剂量以原形通过肾脏排泄，其主要由肝脏代谢，涉及二氢吡啶环的氧化开放 [7]。根据对Ⅰ～Ⅲ期临床试验数据分析，轻至中度肝功能不全或轻度肾功能不全不需调整康替唑胺剂量，这与目前的临床研究 [11] 也是一致的。然而，关于康替唑胺在重度肾功能不全以及重度肝功能不全患者中的药代动力学特性仍不明确，且尚未有关于康替唑胺导致严重肝损伤的报道。经过临床药师会诊，一致决定先暂停使用康替唑胺，并进行降酶保肝治疗。经治疗后，患者肝功能指标逐渐恢复正常，因此，考虑康替唑胺为引起肝损伤的原因。

在药物性肝损伤的评价体系中，药物不良反应中心采用一套关联性评价标准。业界广泛认可的 Roussel Uclaf 因果关系评估法 [12]，以其设计的科学性、要素的完整性、操作的便捷性以及诊断的准确性，已被我国《药物性肝损伤诊治指南》[13] 推荐为评估药物与肝损伤关联性的首选工具。根据总分意义判定该患者药物不良反应关联性评价为 8 分，为很可能。根据以上分析，可疑药物康替唑胺引起肝损伤的类型为急性肝细胞损伤型，严重程度为 3 级（重度肝损伤）。

现有文献 [14] 指出，抗菌药物引发的肝损伤在

男性中更为普遍，且随年龄上升其发生频率也呈现递增趋势。尽管各年龄段人群均可能受影响，但中老年群体，特别是老年患者由于身体机能的自然衰退以及可能伴随的多种基础疾病，其肝脏的代谢效率和肝细胞自我修复能力显著降低，故更易在药物治疗过程中出现肝损伤。值得注意的是，急性药物性肝损伤的临床表现多样，其中消化道不适较为常见，但相当一部分患者可能仅出现肝功能指标的异常，这种非特异性表现往往导致临床诊断上的疏漏或误判。进一步细分损伤类型，肝细胞型损伤占据绝大多数比例（高达 73.37%），混合型损伤次之，胆汁淤积型损伤则相对较为罕见。

本例患者为高龄女性，肾移植术后合并肺部感染，肾功能损伤时药物宜在体内蓄积产生毒性，机体会释放促炎细胞因子及其他促炎物质，加之抗菌药物等治疗使得肝酶迅速升高。虽仅有 1 篇文献[8]报道，康替唑胺治疗可引起 GOT、GPT 升高，但无需停药。本文病例患者用药后 D5，GPT、GOT 迅速升高，超过 10 倍上限，已有停药指征。γ- 谷氨酰转移酶升高，有恶心、腹泻症状，国际标准化比值正常，无黄疸症状。为避免造成更为严重的肝损伤，临床药师建议停用康替唑胺，给予保肝降酶药物，停药后 D7 肝酶基本恢复正常值。

康替唑胺药品说明书概述，对轻至中度肝功能不全患者无需调整剂量，老年患者无需调整剂量。在使用康替唑胺时，建议按照说明书或者指南推荐剂量使用。在关注康替唑胺的疗效时，同样需警惕其对肝功能可能产生的潜在影响。一旦发现肝功能受损的迹象，应立即综合考量以下关键要素：首要明确引起肝损伤的原因；探究是否为药物诱导性肝损伤；基于评估结果，决定是否需暂停使用疑似致损药物；进一步分析肝损伤的性质及严重程度，据此确定是否启动保肝治疗方案，并精准选择适宜的保肝药物进行干预。本病例报道的临床意义在于促进药物安全性的持续改进、保护患者健康、指导临床治疗策略的调整、推动药物监管和法规的制定以及促进医学教育和研究的发展。

参考文献：

[1] HOY, SM. Contezolid: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(13): 1587-1591.

[2] WANG W, VOSS KM, LIU J, *et al*. Nonclinical evaluation of anti bacterial oxazolidinones contezolid and contezolid acefosamil with low serotonergic neurotoxicity[J]. Chem Res Toxicol, 2021, 34(5): 1348-1354.

[3] ZHAO X, HUANG H, YUAN H, *et al*. A phase Ⅲ multicentre, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of oral contezolid versus linezolid in adults with complicated skin and soft tissue infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(6): 1762-1769.

[4] LIU W, YANG L, QIN H, *et al*. Successful treatment of intractable tuberculous peritonitis in a woman with chronic kidney allograft dysfunction using contezolid containing regimen[J]. Infect Drug Resist, 2024, 17: 2713-2718.

[5] 张新娟, 马延, 李锦, 等. 卫生技术评估在新型噁唑烷酮药物康替唑胺遴选评价中的应用[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(6): 1372-1378.

[6] SLATTER JG, STALKER DJ, FEENSTRA KL, *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.

[7] MENG J, ZHONG D, LI L, *et al*. Metabolism of MRX-I, a novel antibacterial oxazolidinone, in humans: the oxidative ring opening of 2,3-dihydropyridin-4-one catalyzed by non-P450 enzymes[J]. Drug Metab Dispos, 2015, 43(5): 646-659.

[8] WU J, CAO G, WU H, *et al*. Evaluation of the effect ofcontezolid(MRX-I) on the corrected QT interval in a randomized, doubleblind, placebo- and positive-controlled crossover study in healthy Chinese volunteers[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(6): e02158-e2219.

[9] ZHU DM, WANG W, HUANG YQ, *et al*. Antibacterial spectrum of oxazolidinone MRX-I: Potent activity against multidrug resistant gram-positive pathogens[R]. San Francisco: 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012: F-1497.

[10] WU X, LI Y, ZHANG J, *et al*. Short-term safety, tolerability, and pharmacokinetics of MRX-I, an oxazolidinone antibacterial agent, in healthy Chinese subjects[J]. Clin Ther, 2018, 40(2): 322-332.

[11] WU J, YANG X, WU J, *et al*. Dose adjustment not required for contezolid in patients with moderate hepatic impairment based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1135007.

[12] HAYASHI PH, LUCENA MI, FONTANA RJ. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI[J]. Hepatology, 2022, 76(1):18-31.

[13] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820.

[14] 李佳怡, 葛斐林, 曹俊岭, 等. 抗生素相关肝损伤不良反应特征及合理用药分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(11): 1020-2014.

（编辑：沈佳婕）

（上接第509页）

[19] ALKAN E, AKIN M, TUNA Y. Entecavir and tenofovir treatment in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis: a comparison of results of two-year treatment[J]. Klimik Dergisi, 2020, 33(3): 264-269.

[20] YAO X, HUANG S, ZHOU H, *et al*. Clinical efficacy of antiviral therapy in patients with hepatitis B-related cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(30): 5088-5099.

[21] WEN P, CHEN S, WANG J, *et al*. Receiver operating characteristics(ROC) analysis for decreased disease risk and elevated treatment response to pegylated-interferon in chronic hepatitis B patients[Z]. Future generat computer systems: Future Generation Computer Systems, 2019, 98: 372-376.

[22] HSU YC, HUANG DQ, NGUYEN MH. Global burden of hepatitis B *virus*: current status, missed opportunities and a call for action[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(8): 524-537.

[23] CAO G, JING W, LIU J, *et al*. Countdown on hepatitis B elimination by 2030: the global burden of liver disease related to hepatitis B and association with socioeconomic status[J]. Hepatol Int, 2022, 16(6): 1282-1296.

（编辑：沈佳婕）