

· 案例研究 ·

利奈唑胺致黑舌一例

程前¹, 钟超², 林海洋², 于丽娟², 罗少华³, 梁瑶^{1*}

1. 沈阳药科大学 生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016; 2. 中国科学院大学深圳医院 药学部, 深圳 518106; 3. 广东省人民医院 呼吸与危重症医学科, 广州 510080

【摘要】 1例55岁男性因肺部感染、痰培养耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)使用利奈唑胺抗感染治疗。用药7 d后,患者舌苔变黑,考虑为利奈唑胺所致不良反应,故停用。停药10 d后患者舌苔颜色明显变浅,18 d后完全恢复正常。本文报告了利奈唑胺致黑舌这一少见不良反应,并结合文献对其发生机制进行探讨,以提高临床对这类不良反应的认识,促进利奈唑胺在临床安全使用。

【关键词】 利奈唑胺; 黑舌; 药物不良反应

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)05-0075-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.05.015

Black tongue induced by Linezolid: a case report

CHENG Qian¹, ZHONG Chao², LIN Hai-yang², YU Li-juan², LUO Shao-hua³, LIANG Yao^{1*}

1. School of Life Sciences and Biopharmaceuticals, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Department of Pharmacy, Shenzhen Hospital, University of Chinese Academy of Science, Guangdong Shenzhen 518106, China; 3. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China

【Abstract】 A 55-year-old man with pulmonary infection was treated with Linezolid because his sputum culture was methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). 7 days after the use of Linezolid, the patient's tongue turned black, which was considered as an adverse drug reaction, so Linezolid was discontinued. Ten days after drug withdrawal, the color of the patient's tongue coating became significantly lighter, and 18 days later, it completely returned to normal. In this paper, this rare adverse drug reaction (ADR) induced by Linezolid was reported, and its mechanism was discussed based on the literature, so as to improve the clinical understanding of such adverse reaction and promote the safe use of Linezolid in clinical practice.

【Key words】 Linezolid; black tongue; adverse drug reaction

利奈唑胺是第1个被批准应用于临床的恶唑烷酮类抗菌药物,常用于革兰阳性球菌感染的治疗。利奈唑胺通过与细菌50S亚基的23S核糖体RNA上的位点结合,阻止形成功能性70S起始复合物,从而抑制细菌蛋白质的合成而发挥抗菌作用^[1]。其抗菌谱不仅可覆盖敏感革兰阳性球菌,对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐万古霉素肠球菌和耐青霉素肺炎链球菌也有较好的临床疗效,被批准用于治疗社区或医院获得性肺炎、皮肤和软组织感染以及耐万古霉素肠球

菌引起的感染。随着近年来耐药革兰阳性菌,尤其是MRSA流行率的提高,利奈唑胺的使用也更加广泛。利奈唑胺临床耐受性较好,常见的不良反应包括便秘、腹泻、皮疹、头痛、呕吐、恶心、失眠和头晕^[2]。利奈唑胺致黑舌国内外文献报道较少,本文报告1例利奈唑胺引起黑舌的病例报道,结合文献回顾,以提高临床对此类不良反应的认识。

1 病例介绍

患者,男,55岁,体质量64 kg。因“咳嗽咳痰、胸

*通信作者:梁瑶,硕士研究生,主管药师,研究方向:临床药学。E-mail:547334393@qq.com

痛、发热2 d”,于2020年6月19日入广东省人民医院呼吸科住院治疗。患者2020年5月14日因“右侧基底节区脑出血”在外院治疗后好转出院,遗留吞咽困难及舌体运动障碍。2020年5月24日因“头晕、肢体乏力、咳嗽”就诊于该院神经外科,复查头颅与胸部CT示:右侧基底节区出血,胸腔积液,诊断为脑出血、肺部感染,留取痰培养后给予头孢哌酮舒巴坦3 g,每8 h 1次,抗感染治疗3 d,咳嗽未见明显好转,复查胸部CT示双侧胸腔积液较前增多,双肺局部膨胀不全。2020年5月28日痰培养回报MRSA,对哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、左氧氟沙星、红霉素等耐药,对万古霉素、利奈唑胺敏感,故加用了利奈唑胺600 mg,每12 h 1次静脉滴注,抗感染治疗。2020年6月2日患者肢体乏力、咳嗽好转,予以出院。2020年6月17日患者诉咳嗽咳痰加重,痰液量少不易咳出,伴胸痛、发热、畏寒、寒战,体温最高升至39.5℃,自行服用药物后无好转,2020年6月19日收入该院呼吸科住院治疗。

入院查体:体温37.9℃,血压107/77 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),心率109次,呼吸21次。神清,舌苔颜色正常,胸廓外形无畸形,肋间隙正常,胸骨右侧间有疼痛,呼吸运动无异常,三凹征阴性。双肺呼吸音稍粗,可闻及湿啰音,心脏听诊未见异常。辅助检查:胸部CT示右肺下叶可见少量斑片状模糊影,双侧胸腔少量积液。实验室检查:白细胞 $15.89 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比89.3%,C反应蛋白82.2 mg/L,降钙素原0.39 ng/mL,肌酐89.76 $\mu\text{mol/L}$ 。既往史:否认肺结核、肝炎、疟疾等传染病史,否认药物、食物过敏史,无吸烟、饮酒史。入院诊断:肺部感染。

2 治疗经过

入院留取血培养与痰培养标本后,经验性给予哌拉西林他唑巴坦4.5 g,每8 h 1次抗感染治疗。2020年6月21日,患者发热无改善,最高体温波动在38.2℃~38.9℃,复查感染指标示白细胞 $16.32 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比87.5%,C反应蛋白98.6 mg/L,考虑感染未得到控制。检验科痰涂片回报见革兰阳性球菌,结合既往痰培养结果,MRSA感染不能除外,故停用哌

拉西林他唑巴坦,改为利奈唑胺600 mg每12 h 1次静脉滴注,抗感染治疗。2020年6月22日,患者热峰有下降,最高体温38℃,痰培养回报MRSA,药敏结果与之前一致,继续使用利奈唑胺抗感染治疗。2020年6月25日,患者无发热,复查感染指标示白细胞 $10.1 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比81.5%,C反应蛋白32.4 mg/L,降钙素原0.2 ng/mL,血培养回报阴性,考虑抗感染有效,继续使用利奈唑胺。2020年6月28日上午查房时患者诉刷牙时发现舌苔变黑,不伴有疼痛、味觉改变,未见毛发样改变,考虑为利奈唑胺引起的黑舌,故停用利奈唑胺,嘱患者多漱口,用软毛牙刷刷洗舌面,观察舌苔颜色变化。2020年7月8日,患者舌苔颜色较前明显变浅,2020年7月16日患者舌苔颜色已完全恢复正常。

3 讨论

3.1 不良反应关联性评价

患者因脑出血术后肺部感染,2次在该院住院治疗,痰培养均为MRSA,对利奈唑胺敏感,分别于2020年5月28日至6月2日、6月21日至6月28日使用利奈唑胺抗感染治疗。第2次使用利奈唑胺期间出现舌苔颜色变黑,停药后逐渐好转。同时期使用的其他药物有头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦。但患者第2次住院时未使用头孢哌酮舒巴坦,黑舌是在哌拉西林他唑巴坦停药后出现,从时间关联性角度来看相关性小,且两药说明书及国内外文献报道未见致舌苔变色的不良反应。患者既往无舌或口腔的基础疾病,考虑和疾病关系不大。住院期间也未服用咖啡、浓茶、含色素饮料等可能导致舌苔染色的食物,外源性物质导致的染色可排除。参照国家药品不良反应监测中心发布的药品不良反应关联性评价标准^[3]:用药与不良反应/事件的出现有无合理的时间关系;反应是否符合该药已知的不良反应类型;停药或减量后,反应是否消失或减轻;再次使用可疑药品是否再次出现同样反应/事件;反应/事件是否可用并用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释。判断此不良反应的关联性评价为“很可能”。

3.2 发病机制

黑舌是一种机体的良性可逆性病变,表现为舌背

段的中央部位丝状乳头稠密区变色,可呈黑色、棕褐色、黄色及绿色,除舌苔颜色改变外一般不伴随其他症状,但也有异味、口臭甚至呕吐的报道^[4]。利奈唑胺致黑舌属于偶见不良反应($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$),文献报道其发生率约为0.2%^[5-6]。利奈唑胺致舌疾病又可分为黑舌和黑毛舌,前者仅有舌苔颜色改变,后者合并有舌丝状乳头的延长,如毛发样改变^[7]。黑舌和黑毛舌缺乏明确的诊断标准,目前仅通过目视诊断^[8]。1篇纳入了25例利奈唑胺致黑舌/黑毛舌病例的文献^[9]分析数据显示,该不良反应多出现在使用利奈唑胺后1~3周内。本例患者使用了2次利奈唑胺,第1次使用4 d,当时并未出现黑舌,推测与使用时间短有关。第2次在使用利奈唑胺7 d后出现了黑舌,发病时间与文献报道一致。利奈唑胺诱发黑舌的病因和病理生理学尚未完全阐明,可能的机制为利奈唑胺改变口腔菌群,使得产黑色素类厌氧杆菌如牙龈卟啉单胞菌、牙髓卟啉单胞菌、中间普氏菌和变黑普氏菌等增多,这类细菌可产生黑色素使舌苔变色^[10]。也有文献认为长期应用利奈唑胺导致舌头继发真菌感染(如念珠菌、曲霉菌)而发生变色^[8]。虽然病原微生物可能是利奈唑胺致黑舌的发病机制,但在缺乏明确口腔感染证据的情况下,目前不推荐常规抗感染治疗。除利奈唑胺外,其他抗菌药物如红霉素、多西环素、四环素、亚胺培南和甲硝唑等都有诱发黑舌/黑毛舌的报道^[11-14]。男性、老年、吸烟、饮酒、口腔卫生不良是黑舌/黑毛舌的危险因素^[7]。患者既往有脑出血病史,遗留口舌运动障碍可能是诱因之一。

3.3 处理及预后

患者一旦出现黑舌或黑毛舌,需要教育并安慰患者这是可逆的药物不良反应,嘱咐其保持良好的口腔习惯,可以使用软毛刷或刮舌器清理舌苔,或局部应用小苏打、过氧化氢、维甲酸、尿素、水杨酸溶液等进行清洗,有助于黑色素脱落与漂白^[15]。利奈唑胺致黑舌预后良好,张宝等^[9]研究发现,25例出现黑舌/黑毛舌的患者在停用利奈唑胺后,症状缓解或消失,最短3 d,最长180 d舌苔颜色恢复正常。也有部分患者在

出现黑舌后,因没有达到抗感染疗程,所以并没停止使用利奈唑胺,但也没有出现黑色继续加重。

综上,利奈唑胺致黑舌属于偶见不良反应,但预后良好,其发病机制目前尚未完全阐明。对于合并高危因素(吸烟、饮茶、口腔卫生不佳等)并使用利奈唑胺的患者,临床医师和药师应当在用药期间加强对患者舌苔的监护,一旦出现该不良反应,需及时安抚患者并积极处理。是否需要停药,则应视患者的感染严重程度权衡利弊后决定。

【参考文献】

- [1] Wilson DN, Schlunzen F, Harms JM, et al. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(36):13339-13344.
- [2] Rubinstein E, Isturiz R, Standiford HC, et al. Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(6):1824-1831.
- [3] 陈静静,钱佩佩,曹凯,等.我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J].*中国药事*, 2020, 34(8):988-992.
- [4] Arab JP, Vargas JL, Morales C, et al. Black hairy tongue during interferon therapy for hepatitis C[J]. *Ann Hepatol*, 2015, 14(3):414-415.
- [5] 邓雪娥.利奈唑胺[J].*中国新药杂志*, 2001(11):864-866.
- [6] Hau T. Efficacy and safety of linezolid in the treatment of skin and soft tissue infections[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2002, 21(7):491-498.
- [7] 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.
- [8] Gurvits GE, Tan A. Black hairy tongue syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(31):10845-10850.
- [9] 张宝,高冬林,赵珊,等.对文献报道利奈唑胺致黑舌和黑毛舌病例的分析[J].*药物流行病学杂志*, 2021, 30(3):210-214.
- [10] 刘正.口腔生物学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2007:70-82.
- [11] Sakaguchi K, Watari T. Tetracycline-induced black hairy tongue[J]. *J Gen Fam Med*, 2020, 21(3):80-81.
- [12] Pigatto PD, Spadari F, Meroni L, et al. Black hairy tongue associated with long-term oral erythromycin use[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008, 22(10):1269-1270.
- [13] Sheikh Z, Khan AS, Khan S. Lingua villosa nigra[J]. *Lancet*, 2011, 377(9772):1183.
- [14] Zhao S, Fan L, Feng J, et al. Reversible black tongue: a little known side effect of imipenem/cilastatin and evidence for novel mode of action[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(2):370-372.
- [15] Thompson DF, Kessler TL. Drug-induced black hairy tongue[J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(6):585-593.

收稿日期:2021-12-29

本文编辑:李君肇