

长期应用利奈唑胺治疗骨关节感染的有效性及不良反应的单组率 Meta 分析[△]

张咏赞*, 彭飞飞, 李亚男, 安敬芝*(河北医科大学第三医院临床药学部, 石家庄 050051)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)05-0586-06
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.05.016



摘要 目的:探讨长期应用利奈唑胺(>4周)治疗骨关节感染的有效性和不良反应,为临床治疗提供循证依据。方法:通过检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网及万方数据库等,收集长期应用利奈唑胺治疗骨关节感染的研究,检索时限为建库起至2024年5月14日。经文献筛选,提取资料及质量评价后,采用 RevMan 5.3 软件进行单组率 Meta 分析和敏感性分析。结果:共纳入 12 项研究,共 447 例患者。Meta 分析结果显示,长期应用利奈唑胺治疗骨关节感染的有效率为 81% (95% CI=0.73~0.87, $P<0.000\ 01$),总体不良反应发生率为 37% (95% CI=0.27~0.48, $P=0.020$),贫血不良反应发生率为 18% (95% CI=0.12~0.26, $P<0.000\ 01$),血小板减少不良反应发生率为 17% (95% CI=0.06~0.38, $P=0.005$),胃肠道不良反应发生率为 17% (95% CI=0.14~0.22, $P<0.000\ 01$),周围神经病变不良反应发生率为 7% (95% CI=0.05~0.12, $P<0.000\ 01$),因不良反应停药率为 14% (95% CI=0.08~0.22, $P<0.000\ 01$),复发率为 15% (95% CI=0.07~0.27, $P<0.000\ 01$)。亚组分析结果显示,随访时间可能是影响复发率的异质性来源。敏感性分析结果显示,本研究所得结果稳健。结论:长期应用利奈唑胺(>4周)治疗骨关节感染效果显著且复发率低,但不良反应发生率较高,需仔细监测其不良反应。

关键词 骨关节感染;利奈唑胺;长期应用;疗效;不良反应;Meta 分析

Efficacy and Adverse Drug Reactions of Linezolid in Long-Term Treatment for Osteoarticular Infection: Meta-Analysis of Single-Group Rate[△]

ZHANG Yongzan, PENG Feifei, LI Yanan, AN Jingzhi (Dept. of Clinical Pharmacy, Hebei Medical University Third Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the efficacy and adverse drug reactions of long-term treatment (more than 4 weeks) with linezolid for osteoarticular infection, and to provide evidence-based guidance for clinical treatment. **METHODS:** PubMed, Embase, Web of Science, CNKI and Wanfang databases were retrieved to collect long-term treatment with linezolid for osteoarticular infection. The retrieval time was from the database establishment to May 14th, 2024. After literature screening, data extraction and quality evaluation, RevMan 5.3 software was used to perform Meta-analysis of single-group rates and sensitivity analysis. **RESULTS:** A total of 12 studies including 447 patients were enrolled. Meta-analysis showed that the clinical remission rate of long-term treatment with linezolid for osteoarticular infection was 81% (95% CI=0.73-0.87, $P<0.000\ 01$), the overall incidence of adverse drug reactions was 37% (95% CI=0.27-0.48, $P=0.020$), the anemia rate was 18% (95% CI=0.12-0.26, $P<0.000\ 01$), the thrombocytopenia rate was 17% (95% CI=0.06-0.38, $P=0.005$), the incidence of gastrointestinal adverse reactions was 17% (95% CI=0.14-0.22, $P<0.000\ 01$), the peripheral neuropathy rate was 7% (95% CI=0.05-0.12, $P<0.000\ 01$), the rate of drug withdrawal due to adverse drug reactions was 14% (95% CI=0.08-0.22, $P<0.000\ 01$), and the recurrence rate was 15% (95% CI=0.07-0.27, $P<0.000\ 01$). Subgroup analysis showed that the duration of follow-up might be a source of heterogeneity affecting the recurrence rate. Sensitivity analysis showed that the study was robust. **CONCLUSIONS:** Long-term treatment of linezolid (more than 4 weeks) for osteoarticular infection is effective with a low recurrence rate, but the incidence of adverse drug reactions is high, and careful monitoring of adverse drug reactions is needed.

KEYWORDS Osteoarticular infection; Linezolid; Long-term treatment; Efficacy; Adverse drug reactions; Meta-analysis

△ 基金项目:河北省卫生健康委医学科学研究课题(NO.20230727)

* 第一作者:主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:38900619@hebm.u.edu.cn

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药物使用和综合评价。E-mail:anjingzhik@163.com

骨关节感染是骨科治疗中的严重并发症,主要包括骨折相关感染和人工关节感染(periprosthetic joint infection, PJI)等,可能导致肢体功能丧失并造成沉重的经济负担。随着人口老龄化,骨关节感染的发病率逐渐上升^[1-2]。骨关节感染最常见的致病菌为金黄色葡萄球菌^[3-4]。不同地区病原菌分布及耐药性存在差异^[5]。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的PJI发病率近年来显著上升^[6]。利奈唑胺是第一个广泛用于治疗革兰氏阳性菌感染的噁唑烷酮类抗生素,其口服生物利用度高,耐药率低,骨组织穿透力良好^[7],已有研究证实其在治疗耐药葡萄球菌引起的骨关节感染中具有良好疗效^[8-9],但缺乏大型随机对照试验。大多数骨关节感染通常需要手术和4~6周的抗生素治疗,因此,长期应用利奈唑胺的安全性仍值得临床关注。利奈唑胺常见不良反应包括恶心、呕吐、腹泻、头痛,导致停药的不良反应包括骨髓抑制(血小板减少、贫血、白细胞减少)、周围神经病变和视神经病变等^[10]。目前,长期应用利奈唑胺(>4周)治疗骨关节感染的安全性、有效性研究有限,相关系统评价中未限制用药时间。因此,本研究采用单组率Meta分析方法评价应用利奈唑胺治疗骨关节感染超过4周的安全性、有效性,为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究对象:诊断为骨关节感染的成人患者,包括慢性骨髓炎、感染性关节炎、植入物相关骨感染、假体周围感染等;(2)干预措施:患者均连续应用利奈唑胺>28 d,给药途径为静脉或口服;(3)对照措施:对照组采用其他有效的抗菌药物或无对照组;(4)主要结局指标:可获得有效率、失败率、不良反应发生率中的至少1项;(5)研究类型包括试验性研究[随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)或非RCT]、观察性研究(病例对照研究、队列研究、病例系列报告);(6)语种包括中文和英文。

排除标准:(1)研究对象包含其他类型感染;(2)研究对象中部分患者治疗时间≤28 d,且无法从总数据中分离出去的;(3)重复发表的文献;(4)数据资料不完整或统计学方法有误;(5)学术论文、摘要、综述、指南、共识、个案报道、动物实验、会议论文、信件等。

1.2 文献检索策略

采用主题词与自由词相结合的方式,系统检索PubMed、Embase、Web of Science、中国知网(CNKI)和万方数据库中的相关文献。英文检索主题为“Linezolid”“Osteomyelitis”“Arthritis, Infectious”“Orthopedic Fixation Devices”“Bone Diseases, Infectious”“Orthopedic Equipment”;中文检索主题为“利奈唑胺”“骨关节感染”。人工检索纳入文献的参考文献。检索截止日期为2024年5月14日。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者分别独立完成文献筛选并提取数据,如遇分歧则通过讨论决定或由第3名研究者协助解决。提取文献资料包括第一作者及发表时间、研究类型、患者例数、性别、治疗方案、随访时间、临床治愈例数、不良反应发生例数、复发例数。

1.4 质量评价

质量评价由2名评价员按照量表评分独立进行,根据纳

入研究的类型,采用非RCT方法学评价指标(MINORS)对非RCT和单组研究进行质量评价,从研究目的明确性、纳入患者的连续性、数据收集前瞻性、终点指标恰当性等8项条目评分,每项评分为0~2分,0分表示未报告,1分表示报告但不充分,2分表示报告且充分,理想分数为16分^[11]。采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)对队列研究、病例对照研究进行评价,主要评估研究对象的选择、组间可比性和结局指标测量3个方面^[12]。

1.5 统计学方法

因缺乏对照组,故需对无对照的二分类数据进行转换,转换公式为: $P = \ln(\text{odds}) = \ln[X/(n-X)]$, $SE(P) = SE[\ln(\text{odds})] = \sqrt{1/X+1/(n-X)}$,式中 n 为纳入患者总例数, X 为事件发生例数, P 为发生率, $SE(P)$ 为标准误;然后计算比值比(OR)及其95%置信区间(95%CI),再通过效应指标转换得到实际发生率(P)及其95%CI, $P_f = OR/(1+OR)$,并按转换公式得到95%CI下限(LL) = $LL_{OR}/(1+LL_{OR})$,95%CI上限(UL) = $UL_{OR}/(1+UL_{OR})$;当事件发生例数为0时,采用1/2校正法对事件发生例数为0的研究作加0.5的连续性校正^[13]。

采用RevMan 5.3软件进行单组率Meta分析。根据 P 值和 I^2 检验评估研究间的异质性。当各研究无统计学异质性($P>0.1, I^2<50%$)时,采用固定效应模型进行分析;各研究有统计学异质性($P<0.1, I^2>50%$)时,采用随机效应模型分析。Meta分析检验水准为 $\alpha=0.05$ 。采用漏斗图进行发表偏倚评估。通过逐一排除研究观察结果变化,进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果

初次检索获得文献2 011篇,阅读题目、摘要及全文后,最终纳入文献12篇(1篇队列研究^[14]、3篇病例对照研究^[15-17]、8篇单组研究^[18-25])。文献筛选流程见图1。

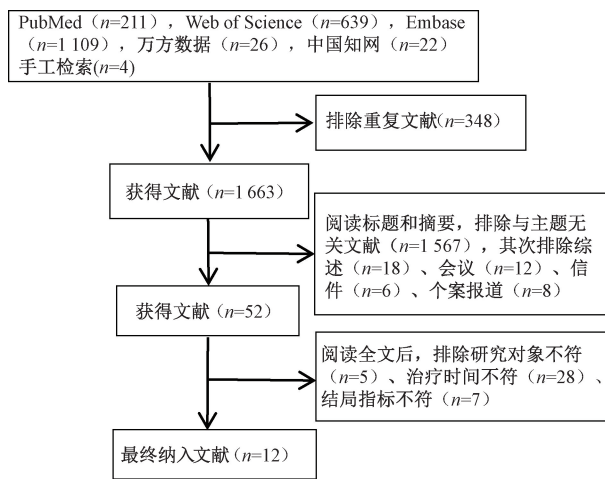


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献特征

纳入的12项研究(中文1篇,英文11篇)包含447例患者,发表时间为2004—2023年,研究来源地包括北美洲($n=100$)^[14,20-21,24]、欧洲($n=336$)^[15-19,22-23]及亚洲($n=11$)^[25]。纳入的研究对象主要为骨髓炎或PJI的患者。纳入研究基本信息见表1。

表 1 纳入研究基本特征及文献质量评价结果

第一作者及发表年份	研究类型	患者例数	性别(男/女)/例	治疗方案	治疗疗程	随访时间	临床治愈/例	不良反应/例	复发/例	文献质量评分/分
Rao 等 2004 ^[14]	队列研究	20	8/12	观察组:利奈唑胺 600 mg q12 h, 静脉序贯口服 对照组:万古霉素 15 mg/(kg·d)	71 d 42 d	— —	— —	8 17	—	7
Nguyen 等 2009 ^[15]	病例对照	28	15/13	观察组:利福平 10 mg/kg bid+利奈唑胺 600 mg bid, 静脉序贯口服	17.8 周	2 年	25	12	—	9
		28	16/12	利福平 10 mg/kg bid+复方新诺明[磺胺甲恶唑 40 mg/(kg·d), 甲氧苄啶 8 mg/(kg·d)], 静脉序贯口服	15.4 周	2 年	22	13	—	—
Morata 等 2014 ^[16]	病例对照	39	18/21	利奈唑胺 600 mg q12h, 或利奈唑胺 600 mg/24 h~10 mg/(kg·d) 联合利福平	44.5 d	2.5 年	28	15	8	9
Legout 等 2010 ^[17]	病例对照	94	65/29	利奈唑胺单药或联合治疗	14.98 周	15.7 个月	74	—	—	9
Cobo 等 2013 ^[18]	单组研究	22	—	利奈唑胺 600 mg q12 h, 静脉或口服	6 周	423 d	20	19	1	12
Veerman 等 2023 ^[19]	单组研究	67	38/29	利奈唑胺 600 mg bid 口服	30~53 d	—	—	25	—	10
Rao 等 2004 ^[20]	单组研究	11	1/10	利奈唑胺 600 mg bid 口服	10 周	27 个月	11	2	—	12
Aneziokoro 等 2005 ^[21]	单组研究	20	20/0	利奈唑胺 600 mg bid 口服	96 d	36 个月	11	6	7	12
Bassetti 等 2005 ^[22]	单组研究	20	11/9	利奈唑胺 600 mg bid 静脉序贯口服	7.2 周	1 年	16	3	4	11
Senneville 等 2006 ^[23]	单组研究	66	41/25	利奈唑胺 600 mg bid 静脉序贯口服	13 周	15 个月	52	34	4	12
Rao 等 2007 ^[24]	单组研究	49	—	利奈唑胺 600 mg bid 口服	6 周	24.9 个月	48	11	—	12
路坦等 2018 ^[25]	单组研究	11	4/7	利奈唑胺 600 mg q12h 口服	77.73 d	1.75 年	9	2	1	10

注:“—”表示未报道相关数据或无法提取。

10 项研究^[15-18, 20-25]报告了临床应答结果,结局指标定义为两类:(1)临床治愈[通常指临床体征和(或)症状的缓解或显著改善,C-反应蛋白和(或)血沉值恢复正常或降低,并且没有进一步活动性感染的影像学征象];(2)临床失败(感染相关临床体征和症状持续存在或加重、微生物培养结果持续阳性或复发以及出现符合活动性感染的新临床表现)。此外,复发定义为在停用抗菌药物治疗后,当观察到初始症状缓解时,同一感染病原体再次出现。纳入的 11 项研究^[14-18, 20-25]均报告了不良反应发生,常见的不良反应包括血液系统不良反应、胃肠道反应和周围神经系统不良反应。

2.3 文献质量评价

纳入 8 项单组研究^[18-25]的 MINORS 评分为 10~12 分。1 项队列研究^[14]的 NOS 量表评分为 7 分。3 项病例对照研究^[15-17]的 NOS 量表评分均为 9 分,意味着研究质量良好,结果见表 1。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 有效率:10 项研究^[15-18, 20-25]报道了临床治愈率,共 360 例患者,其中 294 例临床治愈。各研究间异质性差异有统计学意义($P=0.03, I^2=52%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,利奈唑胺的临床治愈率差异有统计学意义($OR=4.18, 95%CI=2.65\sim6.61, P<0.00001$),经转换后的临床治愈率为 81%($OR=0.81, 95%CI=0.73\sim0.87, P<0.00001$)。见图 2。

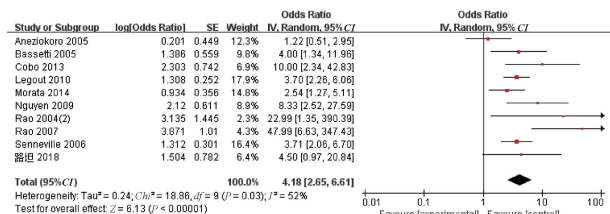


图 2 有效率的 Meta 分析森林图

2.4.2 复发率:6 项研究^[16, 18, 21-23, 25]报道了复发率,共 178 例患者,其中 25 例复发。各研究间异质性差异有统计学意义($P=0.03, I^2=59%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,患者的复发率差异有统计学意义($OR=0.18, 95%CI=0.08\sim0.37, P<0.00001$),经转换后的复发率为 15% ($OR=$

$0.15, 95%CI=0.07\sim0.27, P<0.00001$)。见图 3。

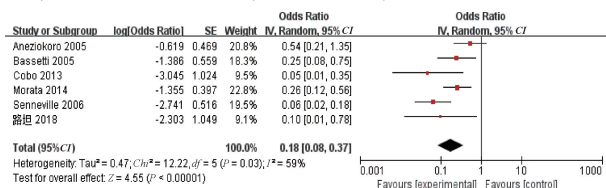


图 3 复发率的 Meta 分析森林图

2.4.3 不良反应发生率:纳入 11 项研究^[14-16, 18-25],共 353 例患者,其中 137 例发生不良反应。各研究间异质性差异有统计学意义($P=0.0004, I^2=69%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示患者的总体不良反应发生率差异有统计学意义($OR=0.58, 95%CI=0.37\sim0.91, P=0.020$),经转换后,不良反应发生率为 37% ($OR=0.37, 95%CI=0.27\sim0.48, P=0.020$)。见图 4。

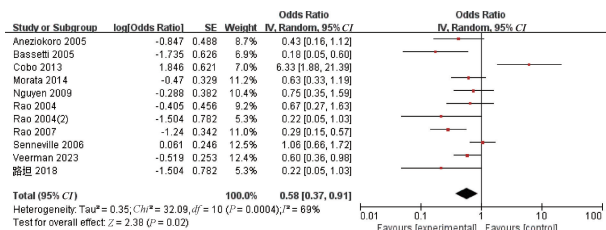


图 4 总体不良反应发生率的 Meta 分析森林图

(1)贫血发生率:纳入 10 篇文献^[14-18, 20-24],共 369 例患者,76 例发生贫血,各研究间异质性差异有统计学意义($P=0.007, I^2=60%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,贫血发生率差异有统计学意义($OR=0.22, 95%CI=0.14\sim0.36, P<0.00001$),经转换后,贫血发生率为 18% ($OR=0.18, 95%CI=0.12\sim0.26, P<0.00001$)。见图 5。

(2)血小板减少发生率:纳入 6 篇文献^[14, 17, 20-22, 24],共 214 例患者,60 例发生血小板减少,各研究间异质性差异有统计学意义($P<0.00001, I^2=84%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,血小板减少发生率差异有统计学意义($OR=0.20, 95%CI=0.06\sim0.62, P=0.005$),经转换后血小板减少发生率为 17% ($OR=0.17, 95%CI=0.06\sim0.38, P=0.005$)。见图 6。

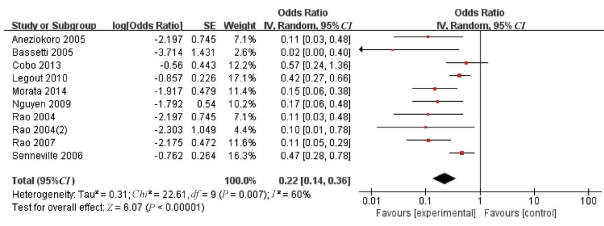


图5 贫血发生率的 Meta 分析森林图

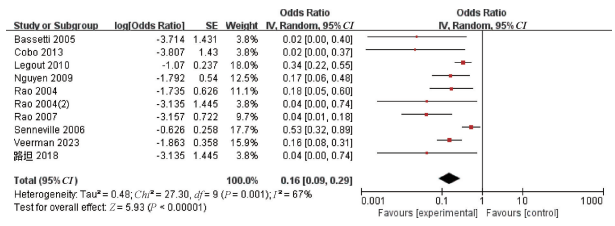


图9 因不良反应停药率的 Meta 分析森林图

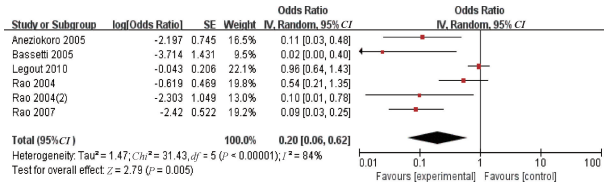


图6 血小板减少发生率的 Meta 分析森林图

(3) 胃肠道系统不良反应发生率: 纳入 9 篇文献^[15-17, 19, 21-25], 共 394 例患者, 64 例发生不良反应, 各研究间异质性差异无统计学意义 ($P=0.13, I^2=36%$)。采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 胃肠道系统不良反应发生率差异有统计学意义 ($OR=0.21, 95%CI=0.16\sim0.28, P<0.00001$), 经转换后, 胃肠道系统不良反应发生率为 17% ($OR=0.17, 95%CI=0.14\sim0.22, P<0.00001$)。见图 7。

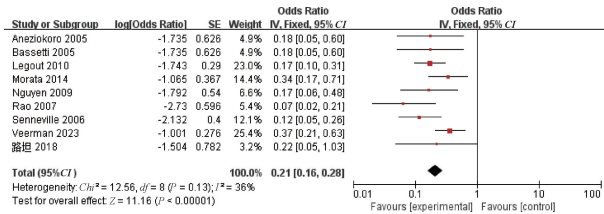


图7 胃肠道系统不良反应发生率的 Meta 分析森林图

(4) 周围神经病变发生率: 纳入 5 篇文献^[15-17, 23-24], 共 276 例患者, 19 例患者发生不良反应。各研究间异质性差异无统计学意义 ($P=0.47, I^2=0%$)。采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 周围神经病变发生率差异有统计学意义 ($OR=0.08, 95%CI=0.05\sim0.13, P<0.00001$), 经转换后, 周围神经病变发生率为 7% ($OR=0.07, 95%CI=0.05\sim0.12, P<0.00001$)。见图 8。

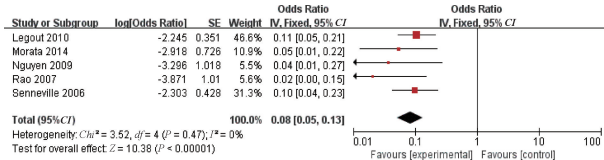


图8 周围神经病变发生率的 Meta 分析森林图

2.4.4 因不良反应停药率: 纳入 10 篇文献^[14-15, 17-20, 22-25], 共 388 例患者, 65 例因不良反应停用了利奈唑胺, 主要停药原因为贫血 39 例、周围神经病变 15 例、胃肠道系统 5 例等。各研究间异质性差异有统计学意义 ($P=0.001, I^2=67%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 停药率差异有统计学意义 ($OR=0.16, 95%CI=0.09\sim0.29, P<0.00001$), 经转换后, 长期利奈唑胺治疗骨关节感染因不良反应停药率为 14% ($OR=0.14, 95%CI=0.08\sim0.22, P<0.00001$)。见图 9。

2.4.5 亚组分析: 按地区来源 (北美洲、欧洲、亚洲)、样本量 (<30 例、 ≥ 30 例)、治疗时间 ($4\sim 6$ 周、 $>6\sim 12$ 周、 >12 周)、随访时间 (≤ 1 年、 $>1\sim 2$ 年、 >2 年) 对有效率、不良反应发生率、复发率、因不良反应停药率进行亚组分析, 探究异质性来源。结果显示, 经转换后, 治疗 $4\sim 6$ 周患者贫血发生率为 21% ($OR=0.21, 95%CI=0.12\sim0.33, P<0.00001$), $>6\sim 12$ 周患者贫血发生率为 11% ($OR=0.11, 95%CI=0.12\sim0.33, P<0.00001$), >12 周患者贫血发生率为 28% ($OR=0.28, 95%CI=0.22\sim0.34, P<0.00001$); 但 $4\sim 6$ 周组 $I^2=84%$, 组内异质性显著, 可能引起组间差异不稳定。治疗 $4\sim 6$ 周患者因不良反应停药率为 7% ($OR=0.07, 95%CI=0.03\sim0.19, P<0.00001$), 治疗 $>6\sim 12$ 周患者因不良反应停药率为 9% ($OR=0.09, 95%CI=0.04\sim0.21, P<0.00001$), 治疗 >12 周患者因不良反应停药率为 26% ($OR=0.26, 95%CI=0.18\sim0.38, P<0.00001$); 但 >12 周组 $I^2=53%$, 组内异质性显著, 可能引起组间差异不稳定。随访时间可能是影响复发率的异质性来源, ≤ 1 年只有 1 项研究, 未纳入合并效应量, 其余分组经转换后, 随访 $>1\sim 2$ 年患者复发率为 7% ($OR=0.07, 95%CI=0.03\sim0.13, P<0.00001$), 随访 >2 年患者复发率为 26% ($OR=0.26, 95%CI=0.15\sim0.42, P=0.05$), 亚组内均无显著异质性。

2.5 发表偏倚

以有效率、总体不良反应发生率为指标进行发表偏倚分析, 结果显示, 漏斗图不对称, 提示本研究存在发表偏倚, 见图 10。

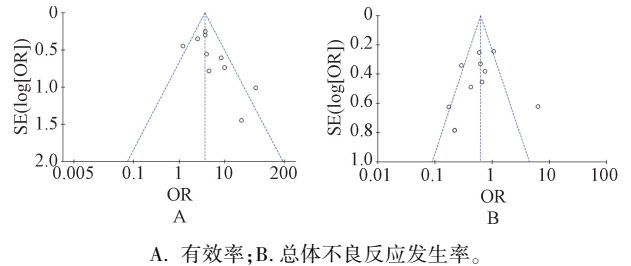


图10 有效率及总体不良反应发生率的倒漏斗图

2.6 敏感性分析

对有效率、复发率、不良反应发生率、因不良反应停药率指标下纳入的研究分别进行逐一剔除文献后的结果与现有结果相比变化均较小, 结果具有可靠性。

3 讨论

说明书中利奈唑胺治疗的最长疗程为 28 d, 临床治疗中存在超疗程应用, 如用于治疗耐药结核菌感染、骨关节感染等。本研究 Meta 分析结果表明, 利奈唑胺治疗骨关节感染的有效率为 81%。一项骨关节感染随机对照研究网状 Meta 分析结果显示, 利奈唑胺较氨苄西林/舒巴坦具有更高的临床有效率; 较

头孢菌素类、喹诺酮类具有更高的微生物根除率^[26]。本文纳入的研究人群绝大多数为慢性骨髓炎和 PJI 患者,结果显示复发率为 15%。随访时间可能是影响复发率的异质性来源。Deans 等^[27]报道了类似结论,PJI 初次翻修术后复发率会随着随访时间延长而上升。感染高毒性、多药耐药病原体,是骨关节感染治疗失败的危险因素^[3,28]。

本研究结果显示,长期应用利奈唑胺治疗骨关节感染不良反应发生率为 37%,略高于之前报道的 34.3%^[29]、33%^[30]。一项 Meta 分析研究显示利奈唑胺治疗骨关节感染,不良事件发生率较氨苄西林/舒巴坦、头孢菌素更高^[26]。本研究中贫血不良反应发生率为 18%,高于 Morata 等^[29]报道的 13.4%,可能与利奈唑胺治疗超过 4 周易导致骨髓抑制风险升高相关^[31]。利奈唑胺引起骨髓抑制的机制尚不明确,可能与线粒体功能损害和三磷酸腺苷生成、免疫介导有关^[32],停药后可逆。年龄大于 58 岁、治疗前血红蛋白低^[33]和既往接受糖肽类治疗^[31]是引起骨髓抑制的危险因素。Garazzino 等^[31]研究报道利奈唑胺治疗 28~35 d 期间发生贫血或血小板减少的风险较高,但未随给药时间延长而增加。本研究结果显示,贫血发生率、不良反应停药率根据治疗时间进行亚组分析,差异有统计学意义($P < 0.05$),但研究结果受研究质量、年龄差异等多种因素影响,结果不稳定,仍需前瞻性随机对照试验验证。

本研究周围神经病变不良反应发生率为 7%。纳入的 5 项研究报道了 19 例患者发生周围神经病变,1 项研究未报道不良反应发生时间,其余研究报道周围神经系统发生在 2~24 个月。2 项研究^[10,18]报道了 2 例患者出现视神经病,1 例患者在用药第 29 天被诊断为视神经炎,另 1 例患者接受利奈唑胺治疗 24 个月发生视神经和周围神经病变。视神经病变与长期应用利奈唑胺诱导线粒体功能受损有关,发生时间从 5 个月到 44 个月不等,并对糖皮质激素治疗反应不佳^[34]。视神经病变及时停药后可逆,周围神经病变不可逆^[35]。若疗程超过 28 d,需定期进行眼科评估,特别是有视力问题的患者。

Shahbazi 等^[32]报道给予低剂量利奈唑胺(≤ 600 mg/d)治疗耐药结核菌与降低血液系统不良反应、周围神经病变发生率相关,但尚不清楚是否会增加多重耐药发生风险。Hanssen 等^[36]报道了启动口服抑制性抗菌药物治疗植入物感染,利奈唑胺低剂量(150~600 mg qd)与标准剂量相比同样有效,整体不良反应发生率未见统计学差异。利奈唑胺联合利福平治疗骨关节感染贫血发生率显著降低,可能与利福平导致利奈唑胺血药浓度降低有关^[17],但不影响临床成功率。低剂量用药是否能够减少不良反应,仍有待进一步研究证实。

综上所述,利奈唑胺治疗骨关节感染的效果良好,复发率较低,但长期应用需警惕不良反应,需仔细监测及时处理不良反应。本探究仍存在一定局限性:(1)本研究采用单组率 Meta 分析,4 项为前瞻性研究,其余均为回顾性研究,导致统计结果存在偏倚;(2)本研究中样本量有限,各研究在不良事件评估标准、记录不良反应类型、结果测量等方面存在差异,从而导致异质性较大,且敏感性分析和发表偏倚分析的意义有限;(3)部分纳入文献较为陈旧,降低了研究结果说服力;(4)患者随访时间(部分文献未提及)、研究对象等因素影响了研究结果的普适性和可靠性。因此,本研究所得结论尚需更多高质量、随机对照研究对结果进行验证。

参考文献

- [1] REN Y L, LIU L, SUN D, et al. Epidemiological updates of post-traumatic related limb osteomyelitis in China: a 10 years multicentre cohort study[J]. *Int J Surg*, 2023, 109(9): 2721-2731.
- [2] NELSON S B, PINKNEY J A, CHEN A F, et al. Periprosthetic joint infection: current clinical challenges [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 77(7): e34-e45.
- [3] SUBRAMANYAM K N, MUNDARGI A V, PRABHU M V, et al. Surgical management of chronic osteomyelitis: organisms, recurrence and treatment outcome[J]. *Chin J Traumatol*, 2023, 26(4): 228-235.
- [4] DEDEOGULLARI E S, SLULLITEL P, HORTON I, et al. Comparison of microbiological profiles of primary hip and knee Periprosthetic joint infections treated at specialist centers around the world[J]. *Microorganisms*, 2025, 13(7): 1505.
- [5] FONKOUÉ L, TISSINGH E K, NGOUATEU M T, et al. The microbiological profile and antibiotic susceptibility of fracture related infections in a low resource setting differ from high resource settings: a cohort study from Cameroon[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024, 13(3): 236.
- [6] HAYS M R, KILDOW B J, HARTMAN C W, et al. Increased incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in knee and hip prosthetic joint infection[J]. *J Arthroplasty*, 2023, 38(6S): S326-S330.
- [7] ZELMER A R, NELSON R, RICHTER K, et al. Can intracellular *Staphylococcus aureus* in osteomyelitis be treated using current antibiotics? A systematic review and narrative synthesis[J]. *Bone Res*, 2022, 10(1): 53.
- [8] ZHOU R C, HUANG K, GUO Q F, et al. Comparative study of linezolid and vancomycin regimens in one-stage surgery for treating limb traumatic osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Pol J Microbiol*, 2023, 72(3): 239-246.
- [9] GRÜNDER L, BOCKHOLT S, GOSHEGER G, et al. Two-stage revision arthroplasty for resistant gram-positive periprosthetic joint infections using an oral linezolid-based antibiotic regime [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(8): 1235.
- [10] VINH D C, RUBINSTEIN E. Linezolid: a review of safety and tolerability[J]. *J Infect*, 2009, 59 Suppl 1: S59-S74.
- [11] SLIM K, NINI E, FORESTIER D, et al. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument[J]. *ANZ J Surg*, 2003, 73(9): 712-716.
- [12] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [13] 刘曼, 陈文松, 刘玉秀, 等. 单组率研究含零事件的 Meta 分析方法[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(10): 1226-1233.
- [14] RAO N, ZIRAN B H, WAGENER M M, et al. Similar hematologic effects of long-term linezolid and vancomycin therapy in a prospective observational study of patients with orthopedic infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(8): 1058-1064.
- [15] NGUYEN S, PASQUET A, LEGOUT L, et al. Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15(12): 1163-1169.
- [16] MORATA L, SENNEVILLE E, BERNARD L, et al. A retros-

- pective review of the clinical experience of linezolid with or without rifampicin in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention[J]. *Infect Dis Ther*, 2014, 3(2): 235-243.
- [17] LEGOUT L, VALETTE M, DEZEQUE H, et al. Tolerability of prolonged linezolid therapy in bone and joint infection; protective effect of rifampicin on the occurrence of anaemia? [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(10): 2224-2230.
- [18] COBO J, LORA-TAMAYO J, EUBA G, et al. Linezolid in late-chronic prosthetic joint infection caused by gram-positive bacteria [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 76(1): 93-98.
- [19] VEERMAN K, GOOSEN J, SPIJKERS K, et al. Prolonged use of linezolid in bone and joint infections: a retrospective analysis of adverse effects[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2023, 78(11): 2660-2666.
- [20] RAO N, ZIRAN B H, HALL R A, et al. Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004(427): 67-71.
- [21] ANEZIOKORO C O, CANNON J P, PACHUCKI C T, et al. The effectiveness and safety of oral linezolid for the primary and secondary treatment of osteomyelitis [J]. *J Chemother*, 2005, 17(6): 643-650.
- [22] BASSETTI M, VITALE F, MELICA G, et al. Linezolid in the treatment of gram-positive prosthetic joint infections [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55(3): 387-390.
- [23] SENNEVILLE E, LEGOUT L, VALETTE M, et al. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: a retrospective study[J]. *Clin Ther*, 2006, 28(8): 1155-1163.
- [24] RAO N, HAMILTON C W. Efficacy and safety of linezolid for gram-positive orthopedic infections: a prospective case series[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 59(2): 173-179.
- [25] 路坦, 刘晓潭, 李爱国, 等. 万古霉素-利奈唑胺序贯治疗老年关节置换假体周围 MRSA 感染的效果[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(6): 1379-1380.
- [26] SHI X W, WU Y P, NI H N, et al. Efficacy and safety of different antibiotic therapies for bone and joint infections: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Curr Pharm Des*, 2023, 29(29): 2313-2322.
- [27] DEANS C F, KILDOW B J, GARVIN K L. Recurrent periprosthetic joint infections; diagnosis, management, and outcomes[J]. *Orthop Clin North Am*, 2024, 55(2): 193-206.
- [28] GOUMENOS S, HARDT S, KONTOGEOGAKOS V, et al. Success rate after 2-stage spacer-free total hip arthroplasty exchange and risk factors for reinfection; a prospective cohort study of 187 patients[J]. *J Arthroplasty*, 2024, 39(10): 2600-2606.
- [29] MORATA L, TORNERO E, MARTÍNEZ-PASTOR J C, et al. Clinical experience with linezolid for the treatment of orthopaedic implant infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69 Suppl 1: i47-i52.
- [30] THEIL C, SCHMIDT-BRAEKLING T, GOSHEGER G, et al. Clinical use of linezolid in periprosthetic joint infections-a systematic review[J]. *J Bone Jt Infect*, 2020, 6(1): 7-16.
- [31] GARAZZINO S, DE ROSA F G, BARGIACCHI O, et al. Haematological safety of long-term therapy with linezolid[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29(4): 480-483.
- [32] SHAHBAZI F. Linezolid related adverse effects in different populations; a review[J]. *Curr Drug Saf*, 2026, 21(1): 10-22.
- [33] SENNEVILLE E, LEGOUT L, VALETTE M, et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis; a case-control study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54(4): 798-802.
- [34] JAVAHERI M, KHURANA R N, O' HEARN T M, et al. Linezolid-induced optic neuropathy: a mitochondrial disorder? [J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91(1): 111-115.
- [35] RUCKER J C, HAMILTON S R, BARDENSTEIN D, et al. Linezolid-associated toxic optic neuropathy[J]. *Neurology*, 2006, 66(4): 595-598.
- [36] HANSSSEN J L J, VAN DER WAL R J P, VAN DER LINDEN H M J, et al. Dosing and treatment duration of suppressive antimicrobial therapy in orthopedic implant infections: a cohort study[J]. *J Bone Jt Infect*, 2024, 9(3): 149-159.

(收稿日期:2025-09-29 修回日期:2025-11-13)

(上接第 585 页)

- [30] 中国药学会. 中国药物经济学评价指南 2020: T/CPHARMA 003-2020[S]. 北京: 中国市场出版社, 2020.
- [31] 国家医保局, 人力资源社会保障部. 关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2024年)》的通知: 医保发[2024]33号[EB/OL]. (2024-11-27)[2025-10-10]. https://www.nhsa.gov.cn/art/2024/11/28/art_104_14886.html.
- [32] 国家卫生健康委员会. 关于印发国家基本药物目录(2018年版)的通知: 国卫药政发[2018]31号[EB/OL]. (2018-09-30)[2025-10-10]. <https://www.nhc.gov.cn/yaozs/e100098/201810/b1d20a8aa6ba425da4dc950c9487cb28.shtml>.
- [33] 钱乙. 小儿药证直诀[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 96.
- [34] 韦品清. 治疗前列腺疾病的中草药组合物: CN200410015042.9[P]. 2004-12-22.
- [35] 韦品清. 中草药组合物用于制备治疗氯胺酮滥用引发泌尿系损害之药物的用途: CN201210280121.7[P]. 2014-02-12.
- [36] 广西清之品制药有限责任公司. 包装盒(清浊祛毒丸): CN201830430075.2[P]. 2019-04-05.
- [37] 广西清之品制药有限责任公司. 清浊祛毒丸中异槲皮苷的含量测定方法: CN201710868189.X[P]. 2018-03-23.
- [38] 国家食品药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定[EB/OL]. (2006-03-15)[2025-10-12]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzgknr/bgt/art/2023/art_b1a64fa4b9314ecabdf3c6662b70c48.html.
- [39] 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则的通知: 国食药监注[2006]283号[EB/OL]. (2006-06-22)[2025-10-12]. <http://www.natcm.gov.cn/fajiansi/zhengcewenjian/2018-03-24/2624.html>.
- [40] 国家药监局. 国家药监局关于发布《已上市中药说明书安全信息项内容修订技术指导原则(试行)》的通告: 2022年第1号[EB/OL]. (2022-01-04)[2025-10-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20220107145808154.html>.
- [41] 国家重点保护野生药材物种名录[J]. *药学情报通讯*, 1988, 6(2): 82.

(收稿日期:2025-10-14 修回日期:2025-11-20)