

25 例利奈唑胺致黑舌或黑毛舌不良反应文献分析

邓贵新, 刘锐锋, 刘 峰*

中山市人民医院 药学部, 广东 中山 528403

摘要: **目的** 分析利奈唑胺致黑舌或黑毛舌不良反应的发生情况及临床特点, 为合理用药提供参考。**方法** 检索 Cochrane 图书馆、PubMed、中国知网数据库、万方期刊论文数据库、维普期刊数据库, 对 2000 年 1 月—2021 年 1 月收录的利奈唑胺致黑舌或黑毛舌不良反应报道文献进行分析。分别对患者性别、年龄、用药原因、用法用量、黑舌或黑毛舌发生时间、临床表现、处理措施、临床转归时间等方面进行分析。**结果** 检索到 20 篇共 25 例关于利奈唑胺致黑舌或黑毛舌不良反应的文献报道, 其中男性 17 例, 女性 8 例; 最小年龄 5 岁, 最大年龄 83 岁, 各年龄段均有黑舌或黑毛舌不良反应发生, 以 ≤ 15 岁和 > 50 岁年龄段患者居多; 19 例 (76%) 患者在用药后 1~2 周出现黑舌或黑毛舌不良反应; 在停用利奈唑胺并保持良好的口腔卫生习惯后, 黑舌或黑毛舌不良反应症状好转或消失。**结论** 利奈唑胺致黑舌或黑毛舌不良反应为罕见的良性自限性不良反应, 发病机制尚不明确, 临床医师和药师应加强利奈唑胺的用药监测并做好解释, 以消除患者恐慌心理。

关键词: 利奈唑胺; 黑舌; 黑毛舌; 药品不良反应; 文献分析

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)09-1944-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.035

Literature analysis of 25 cases of black tongue or black hairy tongue adverse reactions induced by linezolid

DENG Gui-xin, LIU Rui-feng, LIU Feng

Department of Pharmacy, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528403, China

Abstract: **Objective** To analyze the occurrence and clinical characteristics of black tongue or black hairy tongue adverse reaction induced by linezolid, and provide a reference for rational drug use. **Methods** To analyze the case reports of black tongue or black hairy tongue adverse reactions induced by linezolid were collected from Cochrane Library, PubMed, CNKI, Wanfang Journal Article Database, VIP Journal Database from January 2011 to January 2021. And the patients' gender, age, reasons for medication, usage and dosage, occurrence time of black tongue or black hairy tongue, clinical manifestations, treatment measures, clinical outcome time and other aspects were respectively analyzed. **Results** A total of 20 articles and 25 case reports of black tongue or black hairy tongue adverse reactions were identified. Among them, there were 17 males and 8 females, and the youngest was 5 years old and the oldest was 83 years old. Black tongue or black hairy tongue adverse reactions occurred in all ages, the majority of patients were ≤ 15 years old and > 50 years old. 19 cases (76%) had black tongue or black hairy tongue adverse reactions about 1 — 2 weeks after medication. After withdrew the linezolid and kept good oral hygiene habits, the symptoms of the black tongue or black hairy tongue adverse reactions improved or disappeared. **Conclusion** The linezolid induced black tongue or black hairy tongue adverse reaction is a rare benign and self-limited adverse reaction, the exact pathogenesis is unclear. Clinicians and pharmacists should strengthen the monitoring of linezolid and do a good job of explanation, in order to eliminate the patients' panic psychology.

Key words: linezolid; black tongue; black hairy tongue; adverse drug reaction; literature analysis

利奈唑胺是噻唑烷酮类药物, 2000 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于临床, 在我国上市时间为 2007 年 12 月。利奈唑胺主要用于耐甲氧

西林金黄色葡萄球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐万古霉素肠球菌、耐青霉素肺炎双球菌引起的肺部感染、菌血症、皮

收稿日期: 2021-05-14

基金项目: 中山市科技局项目 (2019B1076)

作者简介: 邓贵新, 女, 副主任药师, 主要从事医院药学工作。E-mail: zspy84@sina.com

*通信作者: 刘 峰, 男, 主任药师, 主要从事医院药学工作。E-mail: zspy1982@sina.com

肤软组织感染等,也可作为诺卡菌感染、多重耐药结核及其他分支杆菌感染的替代治疗。利奈唑胺常见的不良反应为胃肠道反应、头痛、血小板降低和皮疹等。长疗程治疗中,极易引起严重不良反应,包括骨髓抑制、外周或视神经病变、5-羟色胺综合征和乳酸酸中毒。近年来,随着利奈唑胺的临床应用逐渐增多,其导致的不良反应(ADR)类型也逐渐增多。2020年起,国内陆续有利奈唑胺致黑舌或黑毛舌的罕见不良反应报道,而说明书及国内文献对利奈唑胺致黑舌或黑毛舌不良反应的描述十分有限。为深入了解利奈唑胺致黑舌或黑毛舌不良反应,笔者通过检索国内外文献,收集利奈唑胺致黑舌或黑毛舌不良反应个案报道并进行分析、归纳和总结,旨在了解利奈唑胺致黑舌或黑毛舌这一罕见不良反应的临床特点,以期为临床合理的用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“利奈唑胺”“斯沃”“不良反应”“黑毛舌”“黑舌”“致”等为中文检索词;“linezolid”“zyvox”“adverse reactions”“black hairy tongue”“black tongue”“lead to”“induced”等为英文检索词;检索时间范围为2000年1月—2021年1月,在Cochrane图书馆、PubMed、中国知网、万方期刊论文数据库、维普期刊数据库中检索关于利奈唑胺致黑舌或黑毛舌相关不良反应的个案报道。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准:(1)国内外公开发表的利奈唑胺致黑舌或黑毛舌不良反应报道;(2)黑舌或黑毛舌不良反应与利奈唑胺的因果关系,按照诺氏评分表(Naranjo)关联性评价为可能相关以上的文献;(3)符合《皮肤性病的诊断与鉴别诊断》第2版^[1]黑舌或黑毛舌诊断标准;(4)个案报道中记载患者信息、出现黑舌或黑毛舌不良反应时间、临床表现、转归时间等信息完整。

排除标准:(1)综述性文献;(2)临床研究文献;(3)重复文献;(4)非公开发表的毕业论文、会议论文文献。

1.3 方法

采用回顾性研究方法,详细阅读并提取纳入文献的有关信息,记录患者性别、年龄、利奈唑胺用法用量、黑舌或黑毛舌发生时间、临床表现、转归时间等方面信息进行统计分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

根据上述检索方法,共检索到45篇文献,剔除25篇不符合纳入标准的文献,最终纳入文献20篇,共收集25例患者。其中国内4篇7例,国外16篇18例。文献筛选流程图见图1。

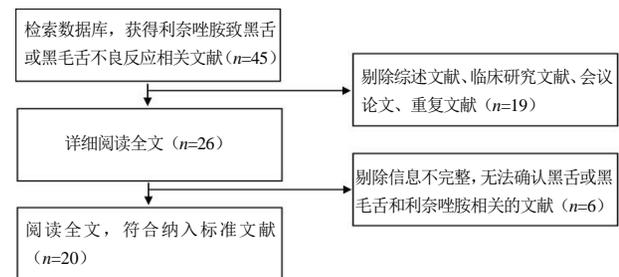


图1 文献检索流程图

Fig. 1 Flow chart of literature retrieval

2.2 患者性别和年龄分布情况

25例利奈唑胺致黑舌或黑毛舌不良反应报道中,男17例(68%),女8例(32%);年龄最小5岁,最大83岁,平均年龄(40.16±25.46)岁,见表1。

表1 患者性别与年龄分布

Table 1 Gender and age distribution of patients

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
5~10	4	1	5	20
11~20	2	1	3	12
21~30	2	1	3	12
31~40	1	1	2	8
41~50	1	0	1	4
51~60	2	2	4	16
61~70	2	1	3	12
71~83	3	1	4	16
合计	17	8	25	100

2.3 用药原因及用药方法

利奈唑胺说明书及参考文献中,适应症为治疗革兰阳性球菌引起的感染,包括MRSA引起的疑似或确诊院内获得性肺炎、社区获得性肺炎、复杂性皮肤或皮肤软组织感染、耐万古霉素肠球菌感染、诺卡菌感染、多重耐药结核和其他分支杆菌感染的替代治疗。本研究中25例患者临床诊断主要为确诊或疑似MRSA引起的肺炎、MRSA引发的血流感染、预防术后引发的MRSA感染、诺卡氏菌属

感染、多重耐药肺结核感染等，基本符合利奈唑胺说明书和参考文献。利奈唑胺说明书中，成人和青少年（12 岁及以上）用法用量为 600 mg，1 次/12 h，儿童（出生至 11 岁）为 10 mg/kg，1 次/8 h。25 例个案报道中，有 20 例记录了利奈唑胺的使用剂量。

其中 15 例严格按照药品说明书使用利奈唑胺，剩余 5 例中，有 3 例成人患者用药方法为 600 mg，1 次/d，*po*；1 例 14 岁患者用法用量为 10 mg/kg，8 h/次；1 例 10 岁患者用药方法为 600 mg，1 次/12 h，*po*，见表 2。

表 2 用药原因及用法用量
Table 2 Reason and dosage medication

纳入文献	性别	年龄/岁	用药原因	用法用量
Luo 等 ^[2]	男	14	肺部感染	600 mg, 1 次/12 h, 静滴, 转为 600 mg, 1 次/12 h, <i>po</i>
Marina 等 ^[3]	女	78	泌尿道感染	—
Braga-Simões 等 ^[4]	男	52	膝关节置换术后并发关节炎	—
Bozkurt 等 ^[5]	女	40	诺卡氏菌属感染	600 mg, 1 次/12 h, 静滴
Aijazi 等 ^[6]	女	62	左脚骨髓炎	—
Rakesh 等 ^[7]	男	26	跟骨骨髓炎	600 mg, 1 次/12 h, <i>po</i>
Khasawneh 等 ^[8]	男	56	右下肺叶肺炎	600 mg, 1 次/12 h, 静滴, 转为 600 mg, 1 次/12 h, <i>po</i>
Refaat 等 ^[9]	男	74	凝固酶阴性葡萄球菌引起的发热	—
Petropoulou 等 ^[10]	男	5	重症肺炎	30 mg/(kg·d), 1 次/8 h
	女	14	左眼眶蜂窝组织炎	30 mg/(kg·d), 1 次/8 h
Ma ^[11]	女	8	血液中培养出 MRSA	30 mg/(kg·d), 1 次/8 h, <i>po</i>
任静等 ^[12]	女	52	预防术后感染	600 mg, 1 次/12 h, 静滴
	男	36	MRSA 感染	600 mg, 1 次/12 h, 静滴
	男	65	经验性抗革兰阳性球菌	600 mg, 1 次/d, <i>po</i>
沈江华等 ^[13]	男	83	预防术后感染	600 mg, 1 次/12 h, 静滴
王丽等 ^[14]	女	55	腹部引流查出 MRSA	600 mg, 1 次/12 h, 静滴
	男	15	革兰阳性菌引发的败血症	600 mg, 1 次/12 h, 静滴
李媛等 ^[15]	男	10	发热	380 mg, 3 次/d, 静滴
Braggio 等 ^[16]	男	80	溶血性葡萄球菌和粪肠球菌感染	600 mg, 1 次/12 h, 静滴
Balaji 等 ^[17]	男	10	左侧桡骨颈骨折术后感染	600 mg, 1 次/12 h, <i>po</i>
Jain 等 ^[18]	男	25	广泛耐药肺结核患者	600 mg, 1 次/d, <i>po</i>
	女	30	多重耐药肺结核患者	600 mg, 1 次/d, <i>po</i>
Amir 等 ^[19]	男	65	耐氨苄西林肠球菌尿路感染	600 mg, 2 次/d, <i>po</i>
Jover-Diaz 等 ^[20]	男	42	腰椎椎板切除术后感染	600 mg, 2 次/d, <i>po</i>
Rao 等 ^[21]	男	7	化脓性关节炎	—

2.4 不良反应发生时间、临床表现、处理措施和临床转归时间

25 例利奈唑胺致黑舌或黑毛舌不良反应报道中，不良反应发生时间最短的为使用利奈唑胺 2 d 后即发生，最长的为使用利奈唑胺 70 d 后发生，黑舌或黑毛舌不良反应平均发生时间为 (14.48 ± 12.33) d，其中 19 例 (76%) 患者在用药后 1~2 周出现黑毛舌不良反应，见表 3。

25 例不良反应中，其中 8 例为黑舌，17 例为黑毛舌。黑舌临床表现为舌头呈现黑色或棕褐色。黑毛舌在黑舌的基础上，可出现舌头表面增厚，伴有毛茸外观和毛发样改变，一般无特殊症状，另有患者伴有口干、舌部异物感、恶心、呕吐、味觉障碍和牙齿变色。出现黑舌或黑毛舌不良反应后，25 例患者均停用利奈唑胺，在有记录的处理措施中，除了 1 例患者口服复方磺胺甲噁唑 0.96 g，1 次/12 h

口服外, 其余采取保持良好的口腔卫生习惯, 使用软毛刷刷舌头, 定期使用复方氯己定或苏打水漱口, 25例黑舌或黑毛舌不良反应逐渐好转。黑舌或

黑毛舌最快在停用利奈唑胺后2d消失, 最长在约6个月后消失, 平均消失时间为(24.21±36.81)d, 见表3。

表3 黑舌或黑毛舌不良反发生时间、临床表现、处理措施和临床转归时间

Table 3 Occurrence time, clinical manifestation, treatment measures and time for improvement of black tongue or black hairy tongue adverse reaction

纳入文献	发生时间/d	ADR	临床表现	处理措施	转归时间/d
Luo 等 ^[2]	12	黑毛舌	舌头先变黑, 后随着食物颜色而变化	无治疗方法	8
Marina 等 ^[3]	10	黑毛舌	舌背侧中央为黑色, 黑色多毛舌	—	90
Braga-Simões 等 ^[4]	70	黑毛舌	舌头变为深褐色, 口干和味觉障碍	—	21
Bozkurt 等 ^[5]	10	黑毛舌	舌头上有黑色毛状物, 尤其是右侧	刷牙和良好的口腔卫生习惯	—
Aijazi 等 ^[6]	14	黑毛舌	舌头上有黑色毛状物	刷牙和定期使用漱口水	21
Rakesh 等 ^[7]	10	黑毛舌	舌头表面及舌头侧边变为黄色或棕色	—	7
Khasawneh 等 ^[8]	8	黑毛舌	舌头变为黑色伴有味觉障碍	用柔软的牙刷刷牙和用苏打水漱口	28
Refaat 等 ^[9]	2	黑毛舌	舌头变为黑色, 伴有毛茸的外观	—	2
Petropoulou 等 ^[10]	21	黑舌	舌头和牙齿变为棕褐色	—	30
	21	黑舌	舌头和牙齿变为棕褐色	—	30
Ma ^[11]	14	黑舌	舌头出现深褐色变色	—	7
任静等 ^[12]	2	黑毛舌	舌头发黑, 并伴有恶心、呕吐	保持口腔卫生, 每日用软毛刷刷舌头	7
	11	黑毛舌	舌苔发黑, 表面增厚似地毯状	刷完牙后用软毛刷刷舌头	7
	7	黑毛舌	舌头中后段表面颜色发黑, 有毛发样改变	每天用软毛刷刷舌头2次	30
沈江华等 ^[13]	14	黑毛舌	舌苔颜色发黑, 伴有口干和舌部异物感	复方磺胺甲噁唑 0.96g, 1/次 12h, po, 用复方氯己定含漱液漱口	12
王丽等 ^[14]	13	黑舌	舌头表面呈黑褐色	—	2
	15	黑舌	舌头表面呈黑褐色	—	12
李媛等 ^[15]	21	黑毛舌	舌苔发黑, 可见丝状乳头伸长, 呈毛发状	保持口腔卫生, 每日用牙刷刷牙	18
Braggio 等 ^[16]	14	黑毛舌	舌部发黑, 伴有细长的丝状乳头	—	14
Balaji 等 ^[17]	14	黑毛舌	舌背表面后部出现黑色到棕色的变色, 伴有细长和肥大的丝状乳头	每天用生理盐水清洁舌头两次	11
Jain 等 ^[18]	15	黑毛舌	舌头变为黑色	—	15
	15	黑毛舌	舌头变为黑色	保持口腔卫生, 每日用软毛刷刷舌头	7
Amir 等 ^[19]	12	黑舌	舌背中央变黑, 周围变黄	—	180
Jover-Diaz 等 ^[20]	10	黑舌	舌头变黑	—	7
Rao 等 ^[21]	70	黑舌	舌头变黑	—	14

3 讨论

黑毛舌是一种少见的良性舌病，与舌乳头角质层角蛋白产量增加、脱落减少、乳头角质化，致丝状乳头生长过度 and 增厚有关，前述过程可改变口腔内正常菌群和卫生状况，细菌、霉菌产生的吡啶类物质将丝状乳头染成黑色，其形成细长的黑色丝状舌乳头突起覆盖在舌表面，因此被称为黑毛舌。不同于黑毛舌，黑舌仅表现为舌头颜色改变，而没有舌乳头的延长^[22]。黑舌或黑毛舌的发生多与吸烟、大量饮用咖啡和红茶、口腔卫生不良和口腔干燥等因素有关，也可以由药物引发所致。引发的药物主要有精神类药物、抗肿瘤药、抗抑郁药、抗菌药物，包括甲硝唑、四环素、庆大霉素、哌拉西林钠他唑巴坦，以及其他药物如兰索拉唑、干扰素、复方甘草片等^[7]。

利奈唑胺引发黑舌或黑毛舌不良反应的机制尚不明确。利奈唑胺可能改变口腔的正常菌群，口服给药时利奈唑胺与舌头直接接触导致舌头变黑，而丝状乳头的延长可能与舌部运动不足或者摩擦不够有关；也可能与患者的生理状态、代谢情况、机体的某种毒性反应及摄入的其他外源性物质有关。查阅国外文献，最早公开报道利奈唑胺致黑舌或黑毛舌不良反应个案报道时间是 2006 年^[19]，虽然利奈唑胺在我国上市已有 13 年，但直至 2020 年，国内才陆续有利奈唑胺引发的黑舌或黑毛舌不良反应报道，且国内外报道的个案例数较少。本研究共纳入 20 篇文献共 25 例报道，其中国内 7 例，国外 18 例。文献报道利奈唑胺引发黑舌或黑毛舌不良反应发生率为 0.2%^[23]，因此黑舌或黑毛舌属于利奈唑胺罕见的不良反应。

本研究结果显示，25 例黑舌或黑毛舌不良反应中，男性 18 例，女性 7 例，男女比例为 2.57 : 1，性别差异比较明显，但因病例数较少，尚不能判定性别差异是引起该不良反应的 1 项因素。患者年龄范围为 5~83 岁，且各年龄段均有发生，包括了儿童、青年、中年和老年患者，以 ≤15 岁和 >50 岁年龄段患者居多，分别占总病例数的 32% 和 44%，这可能与儿童和老年患者全身抵抗力较弱有关，提示儿童和老年患者在使用利奈唑胺后应注意加强监测和观察。

本研究结果显示，患者使用利奈唑胺的原因基本符合药品说明书以及公开发表的文献。有记录用法用量的 20 例患者中，有 75% 患者符合药品说明

书规定的用法用量，另外 5 例不符合用法用量的患者中，与说明书相比，均属于低剂量使用利奈唑胺，因无超剂量使用利奈唑胺引发黑舌或黑毛舌不良反应个案报道，因此黑舌或黑毛舌不良反应是否和利奈唑胺使用剂量呈正相关，还有待临床的进一步观察。

本研究结果显示，黑舌或黑毛舌不良反应发生时间最短的为使用利奈唑胺 2 d，最长的为使用利奈唑胺 70 d，平均时间为在用药后 2 周左右发生，这与沈江华等^[13]报道的一致。此次统计的病例中，有 76% 的患者在用药后 1~2 周出现黑舌或黑毛舌不良反应，提示临床医师和临床药师在使用利奈唑胺 1~2 周多注意观察患者舌苔的变化提示，但也需警惕长疗程引发的黑舌或黑毛舌不良反应。黑舌或黑毛舌不良反应一般无特殊不适，临床表现以舌头出现黑色或棕褐色，舌头表面增厚，伴有毛茸外观和毛发样改变为主，因此可通过视觉观察来初步进行简单的临床诊断，另可通过皮肤镜可以清楚观察到患者舌丝状乳头颜色和形状的变化。

发生黑舌或黑毛舌不良反应后，一般无需特殊处理，告知患者避免大量饮用咖啡、红茶等有色饮料以及避免吸烟、吸毒等，可根据病情停用利奈唑胺，保持良好的口腔卫生习惯，使用软毛刷刷舌头，定期使用漱口水漱口，不良反应即可逐渐好转。停用利奈唑胺后，黑舌或黑毛舌不良反应最快在 2 d 消失，而最长的为在约 6 个月后恢复正常。因黑舌或黑毛舌不良反应通常不是真菌感染，因此不推荐经验性给予抗真菌治疗。在严重症状情况下，建议进行病原学检查，检测是否有病原菌或真菌感染，可根据阳性结果考虑使用抗菌药物，而对于难治性黑舌或黑毛舌，需要活检来确定是否为恶性肿瘤。

综上所述，利奈唑胺所致黑舌或黑毛舌发生机制尚不明确，其确切机制有待临床的进一步研究。黑舌或黑毛舌虽然属于罕见的不良反应，但该不良反应具有良性和自限性，一般无特殊不适，也无需特殊处理。使用利奈唑胺时，应提醒患者注意口腔卫生，发生黑舌或黑毛舌不良反应后，医师或临床药师应做好解释，消除患者恐慌心理，告知患者应保持良好的口腔卫生习惯，临床停药后一般可自动缓解或消失。对于难治性黑舌或黑毛舌不良反应，需排除其他疾病再进行综合治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴志华, 史建强, 李 定, 等. 皮肤性病的诊断与鉴别诊断 [M]. 第2版. 北京: 科学技术文献出版社, 2018: 660.
- [2] Luo S H, Luo Q, Gao X L, *et al.* Adverse reaction report and retrospective analysis of black hairy tongue caused by linezolid [J]. *Respir Med Case Rep*, 2020, 31: 101159.
- [3] Marina V P, Kasmani R. An uncommon side-effect of linezolid [J]. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44(3): 995-996.
- [4] Braga-Simões J, Santos L A. Linezolid-induced hairy tongue [J]. *Oxf Med Case Rep*, 2016(12): 295-296.
- [5] Bozkurt I, Yontar E, Doganay M. Black hairy tongue: A rare side effect of linezolid [J]. *Our Dermatol Online*, 2012, 3(2): 136-137.
- [6] Aijazi I, Abdulla F M. Linezolid induced black hairy tongue: a rare side effect [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2014, 26(3): 401-403.
- [7] Rakesh T R, Rajnish R, Jitender N, *et al.* Linezolid induced black hairy tongue an uncommon phenomenon: A case report with update of review of literature [J]. *Am J Med Sci Med*, 2016, 4(4): 71-76.
- [8] Khasawneh F A, Moti D F, Zorek J A. Linezolid-induced black hairy tongue: A case report [J]. *J Med Case Rep*, 2013, 7: 46.
- [9] Refaat M, Hyle E, Malhotra R, *et al.* Linezolid-induced lingua villosa nigra [J]. *Am J Med*, 2008, 121(6): e1.
- [10] Petropoulou T, Lagona E, Syriopoulou V, *et al.* Teeth and tongue discoloration after linezolid treatment in children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(11): 1284-1285.
- [11] Ma J S. Teeth and tongue discoloration during linezolid therapy [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(4): 345-346.
- [12] 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.
- [13] 沈江华, 于雅卉, 宋浩鑫, 等. 利奈唑胺致黑毛舌 [J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(7): 432-434.
- [14] 王 丽, 马培志. 利奈唑胺致黑舌 2 例 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2020, 26(3): 161-162, 168.
- [15] 李 媛, 段紫云, 米 洁, 等. 利奈唑胺致患儿黑毛舌 1 例 [J]. 中南药学, 2021, 19(1): 171-172.
- [16] Braggio C, Bocchialini G, Ventura L, *et al.* Linezolid-induced black hairy tongue [J]. *Acta Biomed*, 2018, 89(3): 408-410.
- [17] Balaji G, Maharani B, Ravichandran V, *et al.* Linezolid induced black hairy tongue [J]. *Indian J Pharmacol*, 2014, 46(6): 653-654.
- [18] Jain A K, Puri M M, Sarin R. Black brown discoloration and hairy tongue-a rare linezolid side effect [J]. *Indian J Tuberc*, 2017, 64(1): 44-46.
- [19] Amir K A, Bobba R K, Clarke B, *et al.* Tongue discoloration in an elderly kidney transplant recipient: treatment-related adverse event? [J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2006, 4(3): 260-263.
- [20] Jover-Diaz F, Cuadrado-Pastor J M, Talents-Bolos A, *et al.* Black tongue associated with linezolid [J]. *Am J Ther*, 2010, 17(4): 115-117.
- [21] Rao A G, Aparna K, Reddy V S, *et al.* Linezolid-induced black pigmentation of tongue and perioral region [J]. *Indian J Paediatr Dermatol*, 2019, 20: 189-190.
- [22] Sakallioğlu O. Black tongue due to lansoprazole plus metronidazole [J]. *Indian Pediatr*, 2014, 51(9): 763.
- [23] 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.

[责任编辑 高 源]