

· 合理用药 ·

非ICU住院患者利奈唑胺的临床用药合理性调查

李佳^{1,2}, 林炽雄³, 范玉华², 何秋毅¹, 闫佳佳¹, 陈杰¹, 陈孝^{1*} (1. 中山大学附属第一医院, 广州 510080; 2. 中山大学, 广州 510006; 3. 嘉应学院, 梅州 514031)

摘要 **目的:** 评价中山大学附属第一医院非ICU住院患者使用利奈唑胺的临床合理性及其疗效和安全性, 为非ICU科室的临床合理用药提供参考。**方法:** 采用回顾性研究方法, 选取我院非ICU科室2015年1月-2015年12月使用利奈唑胺注射剂或片剂的患者病例, 根据药品说明书和相关指南, 分析利奈唑胺的临床应用合理性, 并统计有效率及不良反应发生率。**结果:** 调查共纳入有效病例112例, 其中用药合理为77例(68.75%), 用药不合理35例(31.25%): 用药无指征6例(5.36%), 用药疗程不适宜15例(13.39%), 联合用药不当11例(9.82%), 8.04%的患者联用了4种以上抗菌药物。治疗结果痊愈72例, 无效33例, 因不良反应难以耐受停用5例, 因缺药停用2例, 临床治疗有效率为68.57%。用药后出现不良反应的有26例(23.21%)。**结论:** 利奈唑胺在治疗非ICU科室患者的革兰氏阳性球菌感染时临床疗效较好, 但存在不合理使用情况, 使用过程中需关注其不良反应的发生。

关键词: 恶唑烷酮类抗菌药物; 利奈唑胺; 非危重症; 合理用药; 疗效调查; 不良反应; 非ICU; 病例分析

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)03-0328-09
doi:10.16153/j.1002-7777.2017.03.016

Rationality Investigation of Linezolid in Clinical Application for Non-ICU Inpatients

Li Jia^{1,2}, Lin Chixiong³, Fan Yuhua², He Qiuyi¹, Yan Jiajia¹, Chen Jie¹, Chen Xiao^{1*} (1. The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China; 3. Jiaying University, Meizhou 514031, China)

Abstract Objective: To appraise the rationality of clinical use of linezolid in non-ICU departments, as well as its efficacy and safety. **Methods:** A retrospective study was conducted in patients treated with LZD injection or tablets between January 2015 and December 2015 from the non-ICU departments of a tertiary hospital in Guangzhou. The rationality of linezolid, the effective rate and incidence of adverse reactions (ADR) were analyzed, referring to the drug instruction and relevant guidelines. **Results:** Among the 112 patients included, there were 77 cases for rational use (68.75%) and 35 cases unreasonable (31.25%); among irrational drug use, there were 6 cases having no clear indications (5.36%), 15 cases with too long or too short duration of treatment (13.39%), and 11 cases of improper combination with other antibiotics (9.82%), 8.04% of which were involved in combination with more than four kinds of antibiotics. 72 patients were cured, while 33 were invalid; 5 were discontinued due to difficulty into tolerating ADR and 2 stopped using because of deficiency of drug, resulting in

作者简介: 李佳, 药师, 在读硕士; 研究方向: 临床药学; Tel: (020) 87755766-8430; E-mail: pharma_jiali@163.com

通信作者: 陈孝, 主任药师, 博士; 研究方向: 临床药学及药事管理; Tel: (020) 87755766-8420; E-mail: frankwychen@hotmail.com

an effective rate of 68.57%. ADRs were observed in 26 cases (23.21%) after medication. **Conclusion:** There were irrational phenomena in clinical use of Linezolid at non-ICU departments, although it showed a relatively better therapeutic effect on Gram-positive bacteria infections. ADRs should be monitored closely when using linezolid.

Keywords: oxazolidinone antibacterial; Linezolid; non-intensive critical care unit illness; rational drug use; efficacy survey; ADR; non-ICU; case analysis

利奈唑胺作为第一个恶唑烷酮类抗菌药物，于2007年在中国上市，对革兰阳性(G⁺)球菌特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA)、耐万古霉素肠球菌(VRE)和耐青霉素肺炎球菌等均有抗菌活性^[1]。它的组织穿透力强，静脉注射和口服剂型的生物利用度均接近100%，临床上主要用于皮肤软组织感染、肺部感染、菌血症等的治疗。随着近年G⁺球菌在院内感染的流行和耐药率逐渐增高，且利奈唑胺的肝肾毒性轻微，该药的应用越来越广泛。从目前的调查看，使用利奈唑胺的患者群体主要来自危重症(intensive care unit, ICU)科室，且这方面的调查研究较多。本研究仅针对中山大学附属第一医院非ICU科室使用利奈唑胺的住院患者进行用药合理性及疗效、安全性评价分析，为非ICU科室的临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例来源

收集我院2015年1月至2015年12月所有使用利奈唑胺注射剂或片剂治疗的非ICU科室住院病历，

共计112例。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：住院病历资料记录齐全；使用利奈唑胺注射剂或片剂。剔除ICU科室及记录不完整的病历。

1.3 方法

采用回顾性研究方法，设计利奈唑胺使用情况调查表，主要内容：①患者基本情况（包括性别、年龄、体重、住院科室等）；②用药情况：用药原因、用法用量、疗程、联合用抗菌药物等；③其他情况：基础疾病、血常规、肝肾功能、病原学送检、预防/治疗效果、不良反应等。利用SPSS 19.0对收集整理的数据进行统计描述和分析，资料采用 $\bar{x} \pm s$ （均数 ± 标准差）。

1.4 评价标准

1.4.1 用药合理性评价标准

根据药品说明书、《抗菌药物临床应用指导原则》（2015年版）^[2]、《中国医师/药师临床用药指南》（第2版）^[3]、《热病》（第45版）^[4]制定，具体情况见表1。

表 1 利奈唑胺临床应用合理性评价标准

项目	合理	不合理
适应证	说明书规定的范围：复杂性皮肤和皮肤软组织感染，单纯性皮肤和皮肤组织感染，社区获得性肺炎及伴发的菌血症，院内感染的肺炎，万古霉素耐药的屎肠球菌感染及伴发的菌血症。	非说明书规定范围，也无可参考文献资料或临床经验
用药时间	复杂性或单纯性皮肤和皮肤软组织感染，社区获得性肺炎及伴发的菌血症，院内感染的肺炎推荐疗程 10 ~ 14 天；万古霉素耐药的屎肠球菌感染及伴发的菌血症推荐疗程 14 ~ 28 天；感染性心内膜炎可达 8 周。	不符合规定疗程，且无可以参考的文献资料或临床经验

续表 1

项目	合理	不合理
用法用量	≥ 12 岁, 600 mg q12 h 静注或口服; ≤ 11 岁, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ q8 h 静注或口服 (对于非复杂性皮肤和皮肤软组织感染, < 5 岁, 为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ q8 h 口服; 5 ~ 11岁, 为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ q12 h 口服)	不符合规定的用法用量, 且无可以参考的文献资料或临床经验支持
联合用药	联合使用 1 ~ 2 种抗感染药, 抗菌谱无重叠	联合使用 4 种以上抗感染药, 抗菌谱重叠

1.4.2 临床疗效评判标准

根据2014年《抗菌药物临床试验指导原则》^[5], 将患者应用利奈唑胺后的综合临床疗效分为痊愈和无效。痊愈: 治疗结束后感染的症状、体征均已消失或完全恢复正常, 且影像学 and 实验室检查等非微生物学指标均已恢复正常, 且细菌清除或假定清除; 临床无效: 患者在治疗结束后感染症状、体征持续或不完全消失或恶化, 或者出现了新的感染症状或体征和/或使用了其他针对该类感染的抗菌治疗措施 (如更换万古霉素等), 细菌未清除、假定未清除和部分清除, 或两者兼有, 若患者临床和细菌学结果中的某项为无效而另一项缺失, 则综合疗效为无效。

1.4.3 药物不良反应 (ADR) 评定标准

ADR相关性判断根据《药品不良反应报告和监测管理办法》^[6]分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价及无法评价6级标准判断; 前三者视为ADR, 并计算发生率。血小板 (PLT) 减少: PLT计数低于正常值 (即 $\text{PLT} < 100 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$) 同时低于基础值的75%^[7]; 白细胞 (WBC) 减少: WBC计数 $< 4.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 同时低于基础值的75%; 血红蛋白 (Hb) 减少: $\text{Hb} < 90 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 同时低于基础值的

75%^[8]; 转氨酶升高: 谷丙转氨酶 (ALT) 或谷草转氨酶 (AST) 升高正常值上限 (40 U/L) 的3倍以上^[9]。治疗开始后24 h内死亡者不纳入评价。

2 结果

2.1 基本情况

112例患者中, 男性69例 (61.61%), 女性43例 (38.39%); 平均年龄 46.94 ± 21.11 岁, 年龄最小者2个月, 最大者为91岁; 65岁以上患者有25例 (22.32%), 12~64岁患者有80例 (71.43%), < 12 岁患者有7例 (6.25%); 住院患者平均住院天数为 29.13 ± 21.10 (2~138天); 使用利奈唑胺的平均疗程为 7.60 ± 5.85 天, 其中疗程1~2天的有22例 (19.64%), 3~9天的有54例 (48.21%), 10~14天的有23例 (20.54%), 14天以上的有13例 (11.61%), 使用疗程最长达56天。

本研究中使用利奈唑胺的患者均存在一种或多种基础疾病。不同基础疾病在使用利奈唑胺患者中的构成比见表2。

2.2 病原学检查

112例患者中, 病原学送检104例, 送检率92.86%。送检病例共检出革兰氏阳性球菌37例, 送检结果见表3。

表2 不同基础疾病在使用利奈唑胺患者中的构成比

患者的基础疾病	例数	构成比 /%
多系统(心、肝、肾、肺、脑、血液等系统中3个以上)	46	41.07
血液系统	16	14.29
肾脏系统	10	8.93
肝胆系统	8	7.14
皮肤软组织	8	7.14
肿瘤	7	6.25
心脏系统	5	4.46
神经系统	5	4.46
肺部系统	4	3.57
消化系统	3	2.68
合计	112	100.00

表3 104例送检患者病原菌分布情况

病原学检查	例数	构成比 /%
耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)	7	6.73
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)	4	3.85
耐万古霉素的肠球菌(VRE)	2	1.92
万古霉素敏感的肠球菌	8	7.69
甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌	2	1.92
其他G ⁺	14	13.46
鲍曼不动杆菌 [*]	9	8.65
铜绿假单胞菌 [*]	5	4.81
肺炎克雷伯菌	8	7.69
大肠埃希菌	11	10.58
其他G ⁻	13	12.50
白色念珠菌	9	8.65
热带念珠菌	5	4.81
光滑念珠菌	5	4.81
近平滑念珠菌	2	1.92
烟曲霉	1	0.96

注: * 1例患者的痰培养标本同时培养到了鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌。

2.3 感染类型

112例应用利奈唑胺的患者主要为肺部感染、

腹腔感染，其中有7例患者为混合感染，感染类型分布见表4。

表4 应用利奈唑胺的患者感染类型分布

感染类型	例次数	构成比 /%
肺部感染	67	59.82
腹腔感染	18	16.07
泌尿系统感染	11	9.82
皮肤软组织感染	8	7.14
颅内感染	5	4.46
血行感染	4	3.57
人工关节感染	4	3.57
心内膜炎	2	1.79

2.4 联合用药情况

112例患者中，单独应用利奈唑胺治疗感染的有12例（10.71%），联用1种抗菌药物者43例（38.39%），联用2种抗菌药物者39例（34.82%），联用3种抗菌药物者9例（8.04%），联用4种及以上

抗菌药物9例（8.04%）。详细联用情况见表5。

另外，有1例患者在使用利奈唑胺的同时服用了5-羟色胺再摄取抑制剂氟西汀，联用5天，但其间并未出现认知障碍、高热、反射亢进等5-羟色胺综合症的征状和体征。

表5 应用利奈唑胺的患者联用其他抗菌药物情况

药物类别	例数	构成比 /%
碳青霉烯类	57	50.89
青霉素类 + 酶类抑制剂	15	13.39
第三代头孢	4	3.57
第三代头孢 + 酶抑制剂	13	11.61
第四代头孢	4	3.57
磺胺类	7	6.25
喹诺酮类	15	13.39
万古霉素	4	3.57
抗真菌药	48	42.86
氨基糖苷类	1	0.89
酰胺醇类（氯霉素）	1	0.89

2.5 用法用量情况

利奈唑胺有注射剂、片剂两种剂型。在112例患

者中，静脉滴注 21例，口服90例，鼻饲2例（有1例为先使用注射液后改为片剂）。用量情况见表6。

表6 利奈唑胺用量情况

年龄	用药剂量	例数	构成比 /%
≥ 12 岁	600 mg Q12 h	103	91.96
	300 mg Q8 h	1	0.89
	600 mg QD	1	0.89
< 12 岁	10 mg · kg ⁻¹ Q8 h	7	6.25
合计		112	100.00

2.6 合理用药评价结果

本研究中住院患者利奈唑胺临床不合理使用主要表现为无指征用药、用药疗程过长或过短、联合用药无指征、用法用量不正确、选药起点高、选药不当、存在用药禁忌证等。根据制定的用药合理性评价标准，得出评价结果：112例患者中，用药合理77例（68.75%），用药不合理35例

（31.25%）；在用药不合理病例中，有5例患者利奈唑胺使用疗程过长，10例疗程过短；4例患者在使用利奈唑胺的同时联用了万古霉素，抗菌谱重叠；1例为31岁的患者给予600 mg QD，用法用量不适宜；有2例患者病原菌检查结果为甲氧西林敏感性葡萄球菌，选用利奈唑胺起点过高。用药不合理情况详见表7。

表7 35例不合理应用利奈唑胺情况

不合理应用表现	例数	不合理使用率 /%
用药无指征	6	5.36
用药疗程过长或过短	15	13.39
联合用药不当	11	9.82
用法用量不适宜	1	0.89
选药起点过高	2	1.79
合计	35	31.25

2.7 临床疗效评价

112例患者中有69例属于经验性用药（61.61%），31例为根据病原学检查结果和药敏结果或因不良反应等选用或换用利奈唑胺。经验治疗的患者中仅有21例培养结果为阳性球菌感染（30.43%）。

经统计，临床有效72例，无效33例（其中有11

例基础疾病涉及多系统），因血小板减少停用有3例，因患者呕吐难以口服停用有2例，因缺药停用有2例。临床治疗有效率为68.57%。

2.8 ADR监测结果

对治疗过程中出现的ADR进行统计：共有26例患者出现不同程度的不良反应，占23.21%，其中有12例出现2种以上不良反应，详情见表8。

表8 26例患者使用利奈唑胺不良反应情况

不良反应类型	例数	发生率 / %
血小板减少	15	13.39
血红蛋白减少	5	4.46
白细胞减少	4	3.57
恶心、呕吐	6	5.36
转氨酶升高	3	2.68
腹泻	2	1.79
皮疹	2	1.79
乳酸性酸中毒	1	0.89

3 讨论

3.1 利奈唑胺的临床应用合理性与临床疗效

本研究发现,利奈唑胺的使用以经验用药为主,其中仅33.04%培养结果为G⁺球菌感染。根据《抗菌药物临床试验技术指导原则》(2014年版)^[5],利奈唑胺的痊愈率为68.57%,说明其临床疗效较好;无效原因除了与基础疾病比较复杂有关外,还与使用不合理有关,主要表现为疗程过短或过长、用量不适宜、联合用药不当、用药指征不明确等。本研究中,利奈唑胺最常见的适应证为确诊或疑似MRSA引起的医院获得性肺炎,一般需10~14天连续治疗,但有部分患者使用3~7天即停药,更有患者使用1~2天后即无理由更换其他抗生素。按《抗菌药物临床应用指导原则》(2015年版)^[2],一般需使用3天后评估抗感染方案是否有效,若抗感染效果不佳再予更换;若频繁更换抗生素,疗程过短易导致治疗失败,也可能促进耐药的发生。本研究中有个别患者使用长达29天,无论从临床症状还是实验室检查结果均已恢复正常一周后方停药,疗程过长既有可能促使耐药,还容易引起不良反应的发生^[10],并加重患者的经济负担,所以需要及时评估患者病情适时停药。

用法用量方面,对于12岁以上的患者,治疗肺部感染时一般给予的剂量为600 mg q12 h;12岁以下的儿童患者,治疗肺部感染的剂量为10 mg·kg⁻¹ q8h。本研究中有1例45岁的患者使用利奈唑胺600 mg qd ivdrip治疗医院获得性肺炎,而

利奈唑胺的消除半衰期约4~5 h, qd频次显然不适合,这也是导致其疗效不佳的主要原因;另有1例13岁的患者因肺部感染使用利奈唑胺300 mg q8 h ivdrip,经查阅发现该患者体重仅有30 kg左右,所以虽然不符合表1规定,但仍然判为合理。

联合用药方面,部分患者使用利奈唑胺的同时联合使用了万古霉素,存在抗菌谱重叠。经查阅文献^[11-12]发现,利奈唑胺与万古霉素在针对MRSA和MSSA的体外联合药敏试验中分别表现出了拮抗和中介作用,未见到相关的临床研究报告,所以一般不建议二者联合使用。

另外,本研究发现2例患者选药起点过高。利奈唑胺的主要适应证为对其他抗生素耐药的G⁺球菌引起的感染,一般不应用于对青霉素类、头孢菌素类等抗生素敏感的细菌引起的感染。为避免其快速耐药,利奈唑胺被列入特殊使用级抗菌药物,我院也严格遵循《抗菌药物临床应用管理办法》^[13]中的相关规定对其使用权限进行了限定,从而很大程度上防止了利奈唑胺的滥用,但仍有部分临床医生因主观病情评估过高而选用起点过高的药物,抗感染专业的临床药师可加强与这部分临床医生的沟通和交流。

3.2 利奈唑胺的ADR结果分析

本研究发现,利奈唑胺最主要的不良反应为腹泻、恶心、呕吐等胃肠道反应及全血细胞减少等,有个别患者出现了肝功能异常、皮疹、乳酸性酸中毒等。利奈唑胺最常见的不良反应表现在血液

系统方面,尤其是血小板减少症^[14-15]。上市后利奈唑胺相关性血小板减少的发生率因国内外报道的人群和样本量差异而不同,大约有2.4%~64.7%^[14-17]。本研究的发生率为13.39%,明显低于ICU患者的发生率^[17-18]。利奈唑胺导致全血细胞减少的机制可能与药物引起骨髓抑制有关^[19],也有研究^[20]显示可能与免疫诱导相关。

有研究^[21]显示,利奈唑胺用药时间超过6周时,容易引起乳酸酸中毒。本研究中有1例患者使用利奈唑胺8周后出现了严重的乳酸酸中毒,经及时停药、对症支持治疗后好转。利奈唑胺引起乳酸酸中毒的机制可能与致线粒体功能障碍有关^[22-23],乳酸酸中毒可出现恶心、呕吐等症状,也可能完全无症状^[24]。若乳酸酸中毒患者不及时处理病死率较高,所以建议使用利奈唑胺时间较长的患者常规检测血清乳酸浓度,一旦超过正常范围,应考虑停用利奈唑胺并对症处理。

另外,也有研究^[25]显示,利奈唑胺与5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)合用可加重乳酸酸中毒。除此之外,利奈唑胺作为一种可逆的单胺氧化酶抑制剂,与SSRIs联用还可能引起5-羟色胺综合征。2011年底,FDA发布紧急安全信息^[26]:FDA已经收到利奈唑胺与5-羟色胺类精神药物联合使用后出现严重中枢神经系统毒性的报告,除非针对危及生命的VRE感染和MRSA感染,利奈唑胺不得用于正在使用5-羟色胺类药物的患者,若不得已联用,应密切观察患者是否出现精神改变、肌痉挛、协调障碍、高热等5-羟色胺综合征的症状和体征,若出现上述体征或症状,应考虑停用其中1种药物或2种药物均停用。

4 结论

在非ICU科室,利奈唑胺对G⁺球菌引起的感染疗效较好,但临床应用中存在不合理现象、不良反应发生率较高。临床医师在使用利奈唑胺时应根据特殊使用级抗菌药物的相关管理规定,严格把握适应证,对于青霉素类、头孢菌素类等其他非特殊使用级抗菌药物敏感的G⁺球菌感染没必要使用利奈唑胺,应避免过度不适宜用药,并根据患者病情、病原学检查结果及药敏结果及时调整抗菌药物,做到精准个体化给药。在使用利奈唑胺的过程中应关注其不良反应的发生,尤其是血小板减少,需常规监测血细胞计数变化,若用药时间过长,还应注意监

测血清乳酸浓度,如有异常,应及时停药,并对症治疗。

参考文献:

- [1] Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(5): 621-629.
- [2] 国家卫生计生委办公厅,国家中医药管理局办公室,解放军总后勤部卫生部药品器材局. 国卫办医发[2015]43号 抗菌药物临床应用指导原则[S]. 2015.
- [3] 卫生部合理用药专家委员会组织编写. 中国医师药师临床用药指南[M]. 第2版. 重庆:重庆出版社, 2014.
- [4] (美)桑福德著. 热病:桑福德抗微生物治疗指南[M]. 新译第44版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2014: 33, 79, 98.
- [5] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验指导原则[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844-855.
- [6] 卫生部. 卫生部令第81号 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011.
- [7] Niwa T, Suzuki A, Sakakibara S, et al. Retrospective Cohort Chart Review Study of Factors Associated with the Development of Thrombocytopenia in Adult Japanese Patients who Received Intravenous Linezolid Therapy[J]. Clin Ther, 2009, 31(10): 2126-2133.
- [8] Emma B, Sharmila M, Benjamin P, et al. Good Clinical Outcomes but High Rates of Adverse Reaction during Linezolid Therapy for Serious Infections: a Proposed Protocol for Monitoring Therapy in Complex Patients[J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2006, 50(4): 1599-1602.
- [9] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752-1769.
- [10] Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic Effects of Linezolid: Summary of Clinical Experience[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(8): 2723-2726.
- [11] Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, et al. In Vitro Activity of Linezolid alone and in Combination with Gentamicin, Vancomycin or Rifampicin against

- Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* by Time-kill Curve Methods [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003, 51 (4) : 857-864.
- [12] Sahuquillo Arce JM, Colombo Gainza E, Gil Brusola A, et al. In Vitro Activity of Linezolid in Combination with Doxycycline, Fosfomycin, Levofloxacin, Rifampicin and Vancomycin against Methicillin-Susceptible *Staphylococcus Aureus* [J]. *Rev Esp Quimioter*, 2006, 19 (3) : 252-257.
- [13] 卫生部. 卫生部令第84号 抗菌药物临床应用管理办法 [S]. 2012.
- [14] Dong HY, Xie J, Chen LH, et al. Therapeutic drug Monitoring and Receiver Operating Characteristic Curve Prediction may Reduce the Development of Linezolid-associated Thrombocytopenia in Critically ill Patients[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014, 33 (6) : 1029-1035.
- [15] Hirano R, Sakamoto Y, Tachibana N, et al. Retrospective Analysis of the Risk Factors for Linezolid-induced Thrombocytopenia in Adult Japanese Patients[J]. *Int J Clin Pharm*. 2014, 36 (4) : 795-799.
- [16] 郭代红, 陈超, 金杨红, 等. 6所医院414例利奈唑胺相关性血小板减少集中监测研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2013, 22 (3) : 109-113.
- [17] 穆玉, 范春芳, 吴志恒, 等. 重症患者利奈唑胺所致血小板减少危险因素分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2012, 12 (1) : 10-14.
- [18] 李佳, 范玉华, 廖丽文, 等. 成人危重症患者利奈唑胺相关性血小板减少症的危险因素分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36 (9) : 12-16.
- [19] Cai, Y., Chai D, Vouloumanou EK, et al. Immediate Hematological Toxicity of Linezolid in Healthy Volunteers with Different Body Weight: a Phase I Clinical Trial[J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2012, 65 (4) : 175-178.
- [20] George JN, Aster RH. Drug-induced Thrombocytopenia: Pathogenesis, Evaluation, and Management[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009, 1: 153-158.
- [21] Im JH, Baek JH, Kwon HY, et al. Incidence and Risk Factors of Linezolid-induced Lactic Acidosis [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 31: 47-52.
- [22] Garrabou G, Soriano A, Lopez S, et al. Reversible Inhibition of Mitochondrial Protein Synthesis during Linezolid-related Hyperlactatemia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51 (3) : 962-967.
- [23] De Vriese AS, Coster RV, Smet J, et al. Linezolid-induced Inhibition of Mitochondrial Protein Synthesis [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 (8) : 1111-1117.
- [24] 王楠, 邢颖, 甄建存. 利奈唑胺致乳酸酸中毒21例文献分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35 (17) : 1580-1583.
- [25] Bernard L, Stern R, Lewand D, et al. Serotonin Syndrome after Concomitant Treatment with Linezolid and Citalopram[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36 (9) : 1197-1200.
- [26] Ramsey TD, Lau TT, Ensom MH. Serotonergic and Adrenergic drug Interactions Associated with Linezolid : A Critical Review and Practical Management Approach [J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47 (4) : 543-560.

(收稿日期 2016年9月28日 编辑 郑丽娥)