

利奈唑胺血药浓度监测研究进展

白雪梅, 张峻, 何瑾* (昆明医科大学第一附属医院临床药学科, 昆明 650032)

摘要: 目的 介绍利奈唑胺血药浓度监测的研究进展。方法 在 PubMed、中国知网、万方医学网及 FMJS 等数据库组合检索 2002 年 2 月—2021 年 4 月期间的文献, 筛选出利奈唑胺血药浓度监测下有关疗效和安全性的相关文献, 综合分析血药浓度监测下利奈唑胺疗效和安全性的谷浓度范围。结果 共检索到相关文献 156 篇, 其中有效文献 30 篇。利奈唑胺在不同感染患者中的有效血浆谷浓度($C_{\min}$)是不同的, 多数研究认为 $C_{\min}>2.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时有效, 即谷浓度范围的低限通常为 $2.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$; 就安全性而言, 目前研究对利奈唑胺血浆谷浓度范围高限的确定不一致, 最低为 $6.3\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 最高可达 $22.1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。结论 临床在使用利奈唑胺时, 应该监测血药浓度, 以达到既保证疗效又能降低不良事件发生的目的。

关键词: 利奈唑胺; 血药浓度监测; 疗效; 安全性; 测定; 谷浓度; 不良反应

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)03-0424-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.03.024

引用本文: 白雪梅, 张峻, 何瑾. 利奈唑胺血药浓度监测研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(3): 424-428.

Research Progress of Blood Drug Concentration Monitoring of Linezolid

ZI Xuemei, ZHANG Jun, HE Jin* (Department of Clinical Pharmacy, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the research progress of linezolid plasma concentration monitoring. **METHODS** Relevant literature from February 2002 to April 2021 in PubMed, CNKI, WanFang Medical Network and FMJS were searched. The literatures related to efficacy and safety of linezolid under blood concentration monitoring were screened. The trough concentration range of efficacy and safety of linezolid under blood concentration monitoring was comprehensively analyzed. **RESULTS** A total of 156 literatures were retrieved, of which 30 were valid. The effective therapeutic valley concentration($C_{\min}$) of linezolid was different in patients with different infections, most studies thought it worked when $C_{\min}>2.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. That was, the low limit of the trough concentration range was usually $2\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. In terms of safety, at present, the determination of the high limit of the trough concentration range of linezolid in plasma was inconsistent, the lowest was $6.3\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, up to $22.1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. **CONCLUSION** In clinical use of linezolid, blood concentration should be monitored in order to achieve the purpose of both ensuring the curative effect and reducing the occurrence of adverse events.

KEYWORDS: linezolid; plasma drug concentration monitoring; curative effect; security; determination; valley concentration; adverse reaction

利奈唑胺是化学合成的新型噁唑酮类抗菌药物, 该药对大多数革兰氏阳性菌包括多重耐药的肠球菌属、葡萄球菌属和肺炎链球菌等具有很好的抗菌作用^[1-2], 是治疗革兰氏阳性菌感染的糖肽类多重耐药的最后防线^[3]。利奈唑胺为时间依赖性、抗菌药物后效应长的药物, 药效学评价指标通常为 24 h 内稳态血药浓度时间曲线下面积/最低抑菌浓度($\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$)或 $\%T>\text{MIC}$ (即浓度高于 MIC 的时间占给药间隔的百分比)^[4], 当 $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}\geq 80$ 或 $\%T>\text{MIC}\geq 85\%$ 时, 可获得良好的临床疗效和杀菌效果, 并可有效减少细菌产生耐药性。计算 AUC_{0-24} 需要多次采血, 依从性较低, 有效血浆谷浓度($C_{\min}$)与 AUC_{0-24} 呈线性相关,

可用 $C_{\min}$ 推算药物暴露量^[5]。治疗期间的利奈唑胺谷浓度值若能够始终维持在 MIC 以上, 可获得较好的临床疗效^[6], 就目前来说, 监测 $C_{\min}$ 可能是预测利奈唑胺疗效和安全性的主要指标^[7]。笔者以“利奈唑胺”“血药浓度”“疗效”“安全性”“测定”“谷浓度”“不良反应”“linezolid”“plasma drug concentration/blood drug concentration/serum drug concentration”“curative effect”“security”“determination”“valley concentration”“ADR”等为中英文关键词, 在 PubMed、中国知网、万方及 FMJS 等数据库组合检索 2002 年 2 月—2021 年 4 月的文献, 共检索到相关文献 156 篇, 其中涉及利奈唑胺血药浓度监测范围并总结利奈唑胺血药浓

基金项目: 云南省卫生健康委员会医学学科带头人培养计划项目(D-2018042); 云南省科技厅科技计划项目(202101AY070001-091)

作者简介: 白雪梅, 女, 硕士生 E-mail: 1282819672@qq.com

*通信作者: 何瑾, 女, 硕士, 副教授 E-mail: 821079378@qq.com

度与临床疗效和安全性关系的文献 30 篇, 以期为利奈唑胺血药浓度监测及临床合理应用提供参考。

1 利奈唑胺血药浓度与疗效

利奈唑胺具有较好的药动学特征, 组织穿透性好, 在不同感染组织对不同病原菌 PK/PD 参数不同, 当利奈唑胺 $C_{min}>2.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和/或 $\text{AUC}/\text{MIC}_{90}>80$ 时药效学最佳^[8]。

1.1 肺部感染

利奈唑胺在肺部组织中的药物浓度是血清中的 2 倍以上, 利于加快细菌清除^[9]。Boselli 等^[10]考察了 16 例呼吸机相关肺炎危重患者的稳态血浆药物浓度, 发现对患有革兰氏阳性呼吸机相关肺炎的危重患者每天使用利奈唑胺 600 mg q12h 静脉滴注, $C_{min}>2.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时对肠球菌属、链球菌属包括肺炎链球菌引起的肺部感染有效, $C_{min}>4.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 对葡萄球菌引起的肺部感染有效。Zoller 等^[11]在治疗感染性肺炎中, 将利奈唑胺的目标有效 C_{min} 定为 $>2.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 发现 600 mg q12h 静脉滴注后利奈唑胺血清浓度存在高度变异性, 仅 17% 的患者在 4 d 内连续达到 $2.0\sim10.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的目标 C_{min} 范围。Dong 等^[12]对 30 例肺部感染的患者使用利奈唑胺 600 mg q12h 静脉滴注治疗, 提出 $C_{min} 2.0\sim6.3\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 作为血药浓度目标范围, 以确保利奈唑胺的有效性和安全性。段露芬等^[13]在对老年人和新生儿进行观察性研究时, 针对不同年龄阶段的利奈唑胺用药方案不同: 孕龄未满 34 孕周早产儿出生 7 d 内给药方案为 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ q12h 静脉滴注, 其余给药方案均为 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ q8h 静脉滴注; 老年患者给药方案为 600 mg q12h 静脉滴注或口服, 采纳的 C_{min} 范围为 $2.0\sim7.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。目前在使用利奈唑胺治疗肺部感染中, 当通过评估 $\%T>\text{MIC}$ 来确定利奈唑胺有效的 C_{min} 时, 认为利奈唑胺有效的 C_{min} 最低限为 $2.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$; 而通过

制定 C_{min} 目标范围来观察利奈唑胺的疗效时, 普遍也将最低限设定为 $2.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 对于 C_{min} 参考范围的高限则尚未有较一致的结论, 见表 1。

1.2 皮肤软组织感染

陈春燕等^[14]对 53 例接受利奈唑胺治疗复杂性皮肤软组织感染的患者进行了血药浓度监测, 通过绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)和 AUC 进行分析, 筛选切点, 发现首次 C_{min} 是与临床疗效相关的唯一独立变量, 评估临床疗效的 C_{min} 临界值为 $6.7\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 即 $C_{min}\geq 6.7\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时抗感染有效, 但并未明确利奈唑胺的具体给药方案。Majcher-peszynska 等^[15]测定了 15 例 2 型糖尿病足感染患者使用利奈唑胺 600 mg q12h 口服给药后的血浆和炎症组织利奈唑胺浓度, 将 $\%T>\text{MIC}$ 作为疗效评价指标, 发现当利奈唑胺 $C_{min}>4.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 可对耐甲氧西林葡萄球菌引起的感染有效。目前在治疗皮肤软组织感染中, 对于有效 C_{min} 的研究结论尚不一致。抗菌药物拥有足够的血浆和靶位浓度是抗菌有效的必要条件, 由于利奈唑胺在不同组织中的渗透性存在差异, 且利奈唑胺血药浓度在不同患者中差异大, 在治疗过程中实施治疗药物监测, 保证药物浓度非常必要。

1.3 菌血症及其他

菌血症是由病原菌入侵血液大量繁殖导致的全身炎症感染症状, 近年来随着抗菌药物耐药的增多其发病率呈现上升趋势。张瑶等^[16]纳入 10 例革兰氏阳性菌血流感染患者, 在使用利奈唑胺 600 mg q12h 静脉滴注后, 每位患者测定 6 次血药浓度, 根据患者的血药浓度调整给药方案。结果 10 例患者的血药浓度波动范围为 $0.35\sim13.24\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 其中有 3 例 $C_{min}<2.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 且临床无效。在一项回顾性分析中^[17], 研究者对包括因肺部感染, 菌

表 1 肺部感染利奈唑胺有效血药浓度研究

Tab. 1 Study on effective plasma concentration of linezolid in pulmonary infection

第一作者	研究年份	样本量	给药方案	年龄/岁	肺部感染有效 C_{min} 低限/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	利奈唑胺 C_{min} 目 标范围/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	研究方法	参考文献
Boselli E	2005	16	0.6 g q12	59±15	2~4	—	前瞻性研究	[10]
Zoller M	2014	30	0.6 g q12	57(28.84)	2	2~10	前瞻性研究	[11]
Dong HY	2014	70	0.6 g q12	58.6±19.9	2	2~6.3	回顾性研究	[12]
段露芬	2020	61	孕龄未满 34 周早产儿出生 7 d 内: $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ q12; 其余: $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ q8; 老年: 0.6 g q12	新生儿: 12(8.22); 老年: 83(77.75,89)	2	2~7	回顾性研究	[13]

*注: [10][12]中年龄为 $\bar{x}\pm s$, [11][13]中年龄为四分位数间距。

*Note: Age in [10][12] was $\bar{x}\pm s$, age in [11][13] was interquartile range.

血症、骨、关节感染，皮肤软组织感染等在内的 78 例使用利奈唑胺抗感染(600 mg q12h 静脉滴注)患者进行血药浓度监测，发现当 $C_{\min} < 2.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时存在利奈唑胺暴露不足而导致治疗失败的风险，这与 Cojutti 等^[18]的研究一致，即在使用利奈唑胺治疗感染时，目标 $C_{\min}$ 范围的低限应为 $2.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在一项使用利奈唑胺治疗肺炎、复杂皮肤、软组织感染和无症状发热的前瞻性、多中心研究中^[19]，研究者同样将 600 mg q12h 静脉给药的患者 $C_{\min}$ 目标范围低限定为 $2.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。目前国内外在利奈唑胺治疗菌血症及其他类型的感染时，对于 $C_{\min}$ 的低限研究较一致， $2.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 是普遍纳入的目标有效 $C_{\min}$ 低限。

2 利奈唑胺血药浓度与安全性

利奈唑胺常见的不良反应为头痛、腹泻、恶心和呕吐，其严重不良反应有周围神经和视神经病变、乳酸酸中毒、5-羟色胺综合征、骨髓抑制。在既往临床试验中发现利奈唑胺会引起血小板数量减少，也会导致血红蛋白减少。

2.1 血小板减少

利奈唑胺导致血小板减少发生率较高，尤其是对于重症监护患者，血小板减少症的发生将严重影响其预后，且与患者病死率密切相关。Dong 等^[12]对利奈唑胺治疗的危重患者进行回顾性研究，通过监测利奈唑胺治疗期间的 $C_{\min}$ 确定与血小板减少症相关的危险因素，结果表明 $C_{\min}$ 维持在 $2.0 \sim 6.3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 对于重症患者既可达到治疗有效的目的，又可降低利奈唑胺相关血小板减少症发生。利奈唑胺 $C_{\min}$ 是导致血小板减少症发生的危险因素，当 $C_{\min} > 7.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时发生血小板减少的概率显著增加^[20]，这与陈春燕等^[14]的研究结果一

致。利奈唑胺可能通过抑制血小板前体细胞合成减少导致血小板合成减少，当 $C_{\min} > 8.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时，发生血小板减少的概率就会增加^[21]。利奈唑胺 $C_{\min}$ 是治疗期间血小板减少的一个重要预测因子，当血药谷浓度达到 $8.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，就应该警惕发生血小板减少症^[5]。随着利奈唑胺 $C_{\min}$ 的增加，发生血小板减少的风险也在增大，当利奈唑胺 $C_{\min} > 10.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时血小板减少症的发生风险明显增加^[8]，当利奈唑胺 $C_{\min} > 22.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时，血小板减少症的发生风险达到 50%^[22]。就目前研究来看，国内外对于引起血小板减少或增加血小板减少风险的利奈唑胺 $C_{\min}$ 值研究结果不一致，且差异较大^[23-24]，最小为 $6.3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，最大为 $22.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，但国内对于发生血小板减少症的 $C_{\min}$ 研究较少，见表 2。

2.2 血红蛋白减少

利奈唑胺致血红蛋白减少的评估标准尚未统一，一般为治疗期间患者 Hb 值较用药前基础值下降 $\geq 25\%$ 。目前，在有关利奈唑胺致血液毒性方面的研究中，有关血药浓度与血红蛋白减少的相关文献报道较少。王海静等^[25]纳入 104 例利奈唑胺 $C_{\min}$ 均在 $> 6.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者进行分析，发现较高的利奈唑胺 $C_{\min}$ 值是患者发生 Hb 减少的重要危险因素之一，该研究根据 ROC 曲线预测，发现发生 Hb 减少的利奈唑胺 $C_{\min}$ 临界值为 $9.339 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，且血药浓度每增加 1 个单位，Hb 减少的发生概率就增加 1.10 倍。就目前研究来看，引起血红蛋白减少的利奈唑胺 $C_{\min}$ 与引起血小板减少的利奈唑胺 $C_{\min}$ 存在差异，因此在利奈唑胺临床应用中，不仅要关注血小板计数的变化，也要留意患者血红蛋白值的波动情况，避免或减少因 $C_{\min}$ 值过大引起的血液系统不良反应，提高用药的安全性。

表 2 利奈唑胺致血小板减少血药浓度研究

Tab. 2 Studies on plasma concentration of linezolid induced thrombocytopenia

第一作者	研究年份	样本量	给药方案	年龄/岁	利奈唑胺致 PLT 减少的 $C_{\min}$ 截点/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	利奈唑胺 $C_{\min}$ 目标范围/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	研究方法	参考文献
Dong HY	2014	70	0.6 g q12	58.6±19.9	6.3	2~6.3	回顾性研究	[12]
Nukui Y	2013	30	0.6 g q12	46(34.69)	7.5	—	前瞻性研究	[20]
陈春燕	2019	53	—	68.5±9.6	7.5	—	回顾性研究	[14]
Boak LM	2014	41	0.6 g q12	54.0(32.6)	8.1	—	PK/PD 研究	[21]
Matsumoto K	2014	44	0.6/0.3 g q12	70.6±10.3	8.2	3.6~8.2	群体药动学研究	[5]
Pea F	2010	92	0.6 g q12	57.2±14.3	10	2~10	回顾性研究	[8]
Hiraki Y	2012	8	0.6 g q12	65.2±15.1	22.1	—	Logit 模型分析	[22]

*注：[5][8][12][14][22]中年龄为 $\bar{x} \pm s$ ，[20]中年龄为四分位数间距，[21]中年龄为均值(偏差系数)。

*Note: Age in [5][8][12][14][22] was $\bar{x} \pm s$, age in [20] was interquartile range, and age in [21] was mean(coefficient of deviation).

3 讨论

利奈唑胺在临床使用中监测血药 $C_{\min}$ 的重要性和必要性日益突出。当血浆浓度高于 MIC 的时间占给药间隔的百分比 >85% 并且当 AUC_{0-24}/MIC 为 80 时, 利奈唑胺的时间依赖性抗菌活性可能达到最大。利奈唑胺对绝大多数耐药革兰氏阳性菌的 MIC 为 $2.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 因此利奈唑胺 $C_{\min}$ 宜 > $2.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。就目前的研究来看, 除皮肤软组织感染外, 普遍是把利奈唑胺有效 $C_{\min}$ 低限定为 $2.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

对于利奈唑胺 $C_{\min}$ 高限的确定则不一致, 现在大多数医疗机构将其 $C_{\min}$ 高限定为 $7.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ [26], 有的为 $10.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ [27]。秦艳 [28]、Tinelli [29] 等则将老年患者应用利奈唑胺的有效 $C_{\min}$ 限定为 $8.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。利奈唑胺 $C_{\min}$ 过高时, 会显著增加利奈唑胺的剂量依赖性毒性风险, 尤其是血小板的减少, 严重的小血小板减少可能导致治疗中断甚至治疗失败, 应通过治疗药物监测将 $C_{\min}$ 控制在安全范围内, 及时根据血药浓度监测结果调整给药剂量, 用药过程中密切关注血小板计数的变化情况。此外, 利奈唑胺引起的血红蛋白减少也不容忽视, 利奈唑胺 $C_{\min}$ 过高可能是发生血红蛋白减少的危险因素, 利奈唑胺血药浓度越高越容易发生血红蛋白减少 [30]。目前对于利奈唑胺引起血红蛋白减少的 $C_{\min}$ 截点值研究较少, 且多为回顾性研究, 仍需更多大样本、前瞻性数据来明确利奈唑胺的 $C_{\min}$ 高限。

综上所述, 目前临床研究中暂未根据感染部位制定利奈唑胺的血药谷浓度参考区间, 治疗肺部感染、菌血症以及其他感染如骨关节感染、器官脓肿等纳入的 $C_{\min}$ 低限为 $2.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 而对于皮肤、软组织感染则未有统一的结论, 有的为 $2.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 有的为 $4.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 有的甚至需要达到 $6.7 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时才有效。而 $C_{\min}$ 过高时, 又增加了发生不良反应的风险, 对于与安全性相关的利奈唑胺谷浓度高限, 不同研究纳入的界值不一致且差异较大, 为保证临床用药的安全有效, 仍需更多大样本的临床研究进一步确定利奈唑胺的谷浓度高限, 从而确定利奈唑胺谷浓度范围。鉴于利奈唑胺在不同患者中个体差异大, 对使用利奈唑胺的患者进行常规血药谷浓度监测是很有必要的。尽管目前已有部分研究给出了利奈唑胺血药浓度的参考范围, 但是考虑到研究人群的样本量小、种族差异等因素, 需要开展更多、更广泛的

大样本研究来予以验证, 以期利奈唑胺临床合理用药提供科学参考。

REFERENCES

- [1] AMENT P W, JAMSHED N, HORNE J P. Linezolid: Its role in the treatment of gram positive, drug-resistant bacterial infections[J]. Am Fam Physician, 2002, 65(4): 663-671.
- [2] 唐翎, 刘春军. 利奈唑胺临床应用研究概述[J]. 中国药师, 2012, 15(9): 1345-1347.
- [3] WUNDERINK R G, NIEDERMAN M S, KOLLEF M H, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: A randomized, controlled study[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(5): 621-629.
- [4] CRAIG W A. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid[J]. Infect Dis Clin North Am, 2003, 17(3): 479-501.
- [5] MATSUMOTO K, SHIGEMI A, TAKESHITA A, et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: A dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients[J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 44(3): 242-247.
- [6] RAYNER C R, FORREST A, MEAGHER A K, et al. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme[J]. Clin Pharmacokinet, 2003, 42(15): 1411-1423.
- [7] YAGI T, NAITO T, DOI M, et al. Plasma exposure of free linezolid and its ratio to minimum inhibitory concentration varies in critically ill patients[J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 42(4): 329-334.
- [8] PEA F, FURLANUT M, COJUTTI P, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid: A retrospective monocentric analysis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(11): 4605-4610.
- [9] 潘钰. 利奈唑胺对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎患者治疗效果观察[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(1): 47-48.
- [10] BOSELLI E, BREILH D, RIMMELÉ T, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia[J]. Crit Care Med, 2005, 33(7): 1529-1533.
- [11] ZOLLER M, MAIER B, HORNUSS C, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: A prospective observational study[J]. Crit Care, 2014, 18(4): 1-11.
- [12] DONG H Y, XIE J, CHEN L H, 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.
- [13] DUAN L F, YANG Z M, CAI Y, et al. Clinical evaluation of monitoring linezolid blood concentration in neonates and elderly patients with severe pneumonia[J]. Chin J Clin Infect Dis(中华临床感染病杂志), 2020, 13(6): 428-433.
- [14] CHEN C Y, SHI D W, ZHU S Y, et al. Retrospective analysis to estimate target trough concentration of linezolid for efficacy

- and thrombocytopenia in patients with complicated skin and soft tissue infections[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2019, 36(6): 726-732.
- [15] MAJCHER-PESZYNSKA J, HAASE G, SAB M, et al. Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64(11): 1093-1100.
- [16] ZHANG Y, XIE F J, FAN M H, et al. Determination and clinical evaluation of plasma concentration of linezolid in patients with bloodstream infection[J]. *China Mod Doctor(中国现代医生)*, 2020, 58(6): 120-122.
- [17] MORATA L, CUESTA M, ROJAS J F, et al. Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4): 1913-1917.
- [18] COJUTTI P G, MERELLI M, BASSETTI M, et al. Proactive therapeutic drug monitoring(TDM) may be helpful in managing long-term treatment with linezolid safely: Findings from a monocentric, prospective, open-label, interventional study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(12): 3588-3595.
- [19] GALAR A, VALERIO M, MUÑOZ P, et al. Systematic therapeutic drug monitoring for linezolid: Variability and clinical impact[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(10). Doi: 10.1128/aac.00687-17.
- [20] NUKUI Y, HATAKEYAMA S, OKAMOTO K, et al. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(9): 2128-2133.
- [21] BOAK L M, RAYNER C R, GRAYSON M L, et al. Clinical population pharmacokinetics and toxicodynamics of linezolid[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4): 2334-2343.
- [22] HIRAKI Y, TSUJI Y, HIRAIKE M, et al. Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia[J]. *Scand J Infect Dis*, 2012, 44(1): 60-64.
- [23] WANG Y J, WANG X L, QIAN S Y, et al. A retrospective analysis of linezolid-associated thrombocytopenia in children with severe infection[J/OL]. *Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒)*, (2021-02-02). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5219.R.20210202.1137.040.html>.
- [24] JIANG S Y, ZHANG C H, HU L F, et al. Risk factors of linezolid-related hematologic toxicity[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2018, 35(5): 741-745.
- [25] WANG H J, WANG Y Y, XU Q Q, et al. Analysis of related risk factors for linezolid induced hemoglobin reduction[J]. *Chin J Clin Pharm(中国临床药理学杂志)*, 2020, 29(5): 355-359.
- [26] CAO W, LU Z P, YU J H. Whether therapeutic drug monitoring is necessary for linezolid?[J]. *Chin J New Drugs Clin Remedies(中国新药与临床杂志)*, 2016, 35(10): 690-694.
- [27] XIAO Y, LI S J, ZHANG Y. Effects of blood concentration of linezolid and renal function on linezolid-induced thrombocytopenia[J]. *China Pharm(中国药房)*, 2013, 24(46): 4367-4369.
- [28] QIN Y, LI H X, SHEN Y, et al. Evaluation of the rationality and safety of linezolid in elderly patients[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2021, 41(9): 929-935.
- [29] TINELLI M, GERVASONI C, PIAZZA M, et al. Is it time to revise linezolid dose in elderly patients?[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(10): 1335-1336.
- [30] YE X M, CHEN Y. Correlation analysis of linezolid concentration and blood toxicity[J]. *Chin J Pharmacopid(药物流行病学杂志)*, 2020, 29(6): 391-394.

收稿日期: 2021-05-22
(本文责编: 陈怡心)