

84 例利奈唑胺导致耐药结核患者的不良反应分析[△]

程凯^{1*}, 李娜², 陈效友³, 穆晓攀¹, 郭振勇^{1#} (1. 北京市结核病胸部肿瘤研究所/首都医科大学附属北京胸科医院药剂科, 北京 101149; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院药剂科, 北京 100050; 3. 首都医科大学附属北京地坛医院医务处, 北京 101313)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)03-0374-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.03.026

摘要 目的: 了解利奈唑胺导致耐药结核病患者发生药品不良反应(ADR)的特点和规律, 促进临床合理用药。方法: 采用回顾性分析方法, 收集 2016 年 12 月至 2021 年 3 月首都医科大学附属北京胸科医院 84 例使用利奈唑胺发生 ADR 的耐药结核病患者资料, 对患者性别、年龄、给药途径、用法与用量、累及器官和(或)系统及临床表现、血药浓度监测等数据进行统计分析。结果: 84 例发生 ADR 的患者中, 男女比例为 1:1.21; 平均年龄为 (65.6±10.7) 岁, >60 岁患者所占比例最高 (49 例, 占 58.33%); 口服给药引起的 ADR 最多 (67 例, 占 79.76%)。利奈唑胺所致 ADR 累及多个器官和(或)系统, 临床表现共 159 例次, 主要为血液系统损害 (55 例次, 占 34.59%), 其次为视觉系统损害 (29 例次, 18.24%) 和神经系统损害 (27 例次, 占 16.98%)。仅有 31 例患者 (占 36.90%) 进行了血药浓度监测。结论: 利奈唑胺所致 ADR 的临床表现多样, 可在治疗期间进行血药浓度监测, 尤其是特殊患者更需注意 ADR 监测, 促进临床合理用药。

关键词 利奈唑胺; 药品不良反应; 血药浓度监测; 合理用药

Adverse Drug Reactions Induced by Linezolid in 84 Patients with Drug-Resistant Tuberculosis[△]

CHENG Kai¹, LI Na², CHEN Xiaoyou³, MU Xiaopan¹, GUO Zhenyong¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute/Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 3. Medical Office, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 101313, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the characteristics and regularities of adverse drug reactions (ADR) induced by linezolid in patients with drug-resistant tuberculosis, so as to promote the clinical rational drug use. **METHODS:** Retrospective analysis method was used, data of 84 drug-resistant tuberculosis patients with ADR induced by linezolid in Beijing Chest Hospital Affiliated to Capital Medical University from Dec. 2016 to Mar. 2021 were collected, and statistical analysis was performed on the data of gender, age, route of administration, usage and dosage, involved organs and (or) systems, clinical manifestations and blood concentration monitoring. **RESULTS:** Of the 84 patients with ADR, the male to female ratio was 1:1.21. The average age was (65.6±10.7) years, and the proportion of patients >60 years was the highest (49 cases, 58.33%). The most ADR was induced by oral administration (67 cases, 79.76%). ADR induced by linezolid involved multiple organs and (or) systems, with 159 case-times of clinical manifestations, mainly blood system damage (55 case-times, 34.59%), followed by visual system damage (29 case-times, 18.24%) and nervous system damage (27 case-times, 16.98%). Only 31 patients (36.90%) received blood concentration monitoring. **CONCLUSIONS:** Clinical manifestations of ADR induced by linezolid are diverse, and blood drug concentration monitoring can be performed during treatment. Especially in special patients, more attention should be paid to ADR monitoring to promote clinical rational drug use.

KEYWORDS Linezolid; Adverse drug reactions; Blood concentration monitoring; Rational drug use

△ 基金项目: 北京市科技计划项目 (No. D181100000418003)

* 主管药师。研究方向: 呼吸与结核临床药学。E-mail: bjxkyyc@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药理学。E-mail: guozhenyong0425@sina.com

利奈唑胺属于噁唑烷酮类抗菌药物, 通过选择性地结合于核糖体 50S 亚基, 抑制 mRNA 与核糖体连接, 抑制细菌蛋白质的合成, 同时在体内和体外都具有非常优异的抗结核活性, 可用于结核病, 尤其是耐药结核病的治疗^[1-2]。2018 年世界卫生组织 (WHO) 已在耐药药结核病治疗中将原来排在 C 组的

利奈唑胺添加至 A 组核心药物, 尽管利奈唑胺在抗结核方案中作为一个关键药物使用, 但出现的诸多药品不良反应 (ADR) 是影响其临床应用的巨大阻碍。本研究分析了首都医科大学附属北京胸科医院 (以下简称“某院”) 84 例利奈唑胺在耐药结核病患者中发生的 ADR 情况, 为临床安全用药提供参考, 现报告如下。

1 资料与方法

资料来源于 2016 年 12 月至 2021 年 3 月某院收集的使用利奈唑胺发生 ADR 的耐药结核病患者 84 例。采用回顾性调查分析法, 使用 Microsoft Excel 软件对报告中患者的性别、年龄、给药途径、用法与用量、累及器官和 (或) 系统及临床表现、联合用药及血药浓度监测等进行统计分析。

2 结果

2.1 发生 ADR 患者的性别与年龄分布

84 例使用利奈唑胺发生 ADR 的患者中, 男性患者 38 例 (占 45.24%), 女性患者 46 例 (占 54.76%), 女性患者所占比例高于男性患者; 年龄 16~91 岁, 平均年龄 (65.6±10.7) 岁, >60~80 岁患者所占比例 (48.81%) 远高于其他年龄段, 见表 1。

表 1 不同年龄段发生 ADR 患者的性别分布

Tab 1 Distribution of age and gender in ADR cases

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
0~20	2	2	4	4.76
>20~40	3	2	5	5.95
>40~60	10	16	26	30.95
>60~80	17	24	41	48.81
>80	6	2	8	9.52
合计	38	46	84	100.00

2.2 ADR 涉及的利奈唑胺给药途径、用法与用量分布

84 例使用利奈唑胺发生 ADR 的患者中, 口服给药 67 例 (占 79.76%); 静脉滴注 17 例 (占 20.24%); 8 例患者 (占 9.52%) 的用法与用量为 600 mg, 每 12 h 给药 1 次, 其中 4 例患者的剂量远超根据体重推荐的日剂量 (20 mg/kg); 70 例患者 (占 83.33%) 的用法与用量为 600 mg, 1 日 1 次, 其中 21 例患者体重 ≤ 55 kg; 6 例患者 (占 7.14%) 的用法与用量为 300 mg, 1 日 1 次。

2.3 利奈唑胺致 ADR 累及器官和 (或) 系统及临床表现

利奈唑胺所致 ADR 累及多个器官和 (或) 系统, 临床表现共 159 例次; 主要涉及血液系统损害、视觉损害及神经系统损害, 共 111 例次 (占 69.81%); 临床表现主要为血小板减少、视力降低及周围神经炎, 共 88 例次 (占 55.35%), 见表 2。

表 2 ADR 累及器官和 (或) 系统及临床表现

Tab 2 Organ and (or) systems and clinical manifestations involved by ADR

器官和 (或) 系统损害	临床表现 (例次)	例次数	构成比/%
血液系统损害	血小板减少 (39)、白细胞减少 (9) 和 血红蛋白减少 (7)	55	34.59
视觉损害	视力下降 (25)、眼痛 (4)	29	18.24
神经系统损害	周围神经炎 (24)、头痛 (3)	27	16.98
胃肠系统损害	恶心 (15)、呕吐 (2) 和腹泻 (2)	19	11.95
肝胆系统损害	肝功能异常 (14)	14	8.81
皮肤及其附件损害	皮疹 (6)、瘙痒 (5)	11	6.92
代谢和营养障碍	乳酸酸中毒 (1)、低血糖 (1)	2	1.26
其他	药物热 (1)、5-羟色胺综合征 (1)	2	1.26
合计		159	100.00

2.4 ADR 报告中联合用药情况

84 例使用利奈唑胺发生 ADR 的患者中, 与利奈唑胺联合应用的其他抗结核药包括: 氯法齐明 (65 例, 占 77.38%)、环丝氨酸 (61 例, 占 72.62%)、莫西沙星 (58 例, 占 69.05%)、丙硫异烟胺 (44 例, 占 52.38%)、吡嗪酰胺 (33 例, 占 39.29%)、阿米卡星 (25 例, 占 29.76%)、对氨基水杨酸 (21 例, 占 25.00%)、左氧氟沙星 (20 例, 占 23.81%)、贝达喹啉 (18 例, 占 21.43%)、乙胺丁醇 (13 例, 占 15.48%)、美罗培南 (7 例, 占 8.33%)。抗结核治疗的联合用药方案主要为左氧氟沙星 (莫西沙星)+利奈唑胺 (贝达喹啉)+氯法齐明+环丝氨酸+吡嗪酰胺 (乙胺丁醇); 其余的替代药物根据患者个体情况进行相应的替换, 包括阿米卡星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸和美罗培南。

2.5 ADR 报告中利奈唑胺的血药浓度监测及分布情况

84 例使用利奈唑胺发生 ADR 的患者中, 31 例患者 (占 36.90%) 进行了血药浓度监测, 血药浓度为 2.89~21.36 μg/mL, 其余患者未进行利奈唑胺谷浓度的监测, 见表 3。31 例进行血药浓度监测的患者中, 7 例患者 (占 22.58%) 的利奈唑胺谷浓度为 2~7 μg/mL, 其余 24 例患者 (占 77.42%) 的利奈唑胺谷浓度 >7 μg/mL; 12 例患者联合使用了可能影响利奈唑胺血药浓度的药物, 包括奥美拉唑 (4 例)、兰索拉唑 (3 例)、氨氯地平 (3 例) 和胺碘酮 (2 例)。

表 3 利奈唑胺的血药浓度分布

Tab 3 Distribution of blood concentration of linezolid

谷浓度/(μg/mL)	病例数	构成比/%
0~<5	5	16.13
5~<10	14	45.16
10~<15	10	32.26
15~<20	1	3.23
20~25	1	3.23
合计	31	100.00

2.6 利奈唑胺致 ADR 的处理和转归

84 例使用利奈唑胺发生 ADR 的患者均采取了对症治疗, 其中, 继续维持当前利奈唑胺用法与用量的患者为 15 例 (占 17.86%), 减量至 600 mg、1 日 1 次的患者为 8 例 (占 9.52%), 减量至 300 mg、1 日 1 次的患者为 32 例 (占 38.10%), 暂停用药待 ADR 症状消失后再次用药的患者为 16 例 (占 19.05%), 停药的患者为 13 例 (占 15.48%); 截至 2021 年 8 月 25 日, 未好转的患者有 15 例, 包括血小板计数未恢复正常 6 例, 周围神经炎未缓解 5 例, 视力未恢复 3 例, 5-羟色胺综合征症状缓解不明显 1 例。

3 讨论

3.1 ADR 与患者性别、年龄的关系

本研究中, 男性与女性患者之比为 1:1.21, 女性所占比例高于男性。原因可能是女性体内的利奈唑胺浓度高于男性, 这可能与体重差异有关。口服剂量为 600 mg 的利奈唑胺后, 女性的药物平均清除率比男性约低 38%, 提示女性可能更容易发生体内药物蓄积, 导致 ADR 发生^[3]。利奈唑胺所致 ADR 可以发生在各年龄段, 本研究中, >60 岁患者共 49 例 (占 58.33%)。根据药品说明书, 老年患者 (≥65 岁) 的利奈唑胺药动学无明显变化, 故无需调整老年患者剂量, 但国外研究结果表明, 老年患者 (≥70 岁) 的利奈唑胺血浆谷浓度为年轻人

(<40 岁)的3倍,存在药物暴露过量^[4]。可能与老年患者自身生理病理特点有关,老年患者多存在器官功能降低,可能影响药物代谢;同时,常伴有多种基础疾病,多种药物联合应用,可能会影响利奈唑胺的肠道分泌,进而使血药浓度升高,导致ADR发生率升高^[5-8]。因此,使用利奈唑胺治疗老年耐药结核病患者时须谨慎,临床药师可根据患者身体状况及血药浓度监测等结果推荐个体化给药方案,以减少老年患者相关ADR的发生。

3.2 ADR与利奈唑胺给药途径及用法与用量的关系

本研究中,口服给药与静脉滴注给药患者之比为3.94:1,与相关文献报道并不一致^[3,7]。耐药结核病的治疗中,利奈唑胺的总用药疗程为9~24个月,远高于药品说明书中治疗感染的疗程(7~28d),但符合WHO《耐药结核病规划管理指南》^[9]的规定和2018年我国《利奈唑胺抗结核治疗专家共识》^[10]的推荐。同时,利奈唑胺口服吸收迅速且完全,给药600mg后可在1~2h达到血浆峰浓度,生物利用度接近100%,因此,推荐全疗程口服给药,这使得利奈唑胺在治疗耐药结核病中口服给药的比例远高于静脉滴注。

本研究中,除4例患者给药剂量超过根据体重推荐的日剂量外,其他80例患者的给药剂量均未超过药品说明书中利奈唑胺的推荐剂量。同时,药品说明书中明确提出,对于肝肾功能不全的患者,利奈唑胺的药动学性质保持不变,不同患者均可获得相似的利奈唑胺血药浓度,因此,肝肾功能不全的患者无需调整剂量。但有研究表明,肝肾功能不全患者使用利奈唑胺过程中会蓄积2个无活性的开环羧酸代谢产物,导致利奈唑胺的ADR发生率升高^[11-13]。此外,对于低体重(≤ 55 kg)或根据体重推荐日剂量 ≥ 20 mg/kg的患者,使用利奈唑胺更容易出现血液系统相关ADR^[14]。

3.3 ADR涉及的器官和(或)系统损害

本研究中,利奈唑胺导致血液系统损害、视觉损害及神经系统损害的例次数排序居前三位。利奈唑胺导致血细胞减少、视神经和周围神经病变与疗程、剂量相关,一般骨髓抑制可在用药后约2周出现,视神经及周围神经病变通常在用药后约4周出现^[15]。本研究中,利奈唑胺引起的小血小板减少尤为显著。国内外关于利奈唑胺相关血小板减少发生率的报道并不一致,为2.4%~64.7%^[16]。本研究中其发生率为24.53%,在上述范围内。目前,利奈唑胺致血小板减少的机制还未十分明确,有研究推测利奈唑胺导致血小板计数降低的病理过程与奎宁或奎尼丁类似,均与免疫介导相关。有研究指出,免疫相关血小板减少症是由于药物及其代谢产物刺激机体产生IgG抗体与血小板膜上的糖蛋白Ib/IX或IIb和IIIa的可逆结合,形成的抗原抗体免疫复合物被网状内皮细胞吞噬并清除,最终导致血小板减少^[16]。Ballesteros等^[17]在患者使用利奈唑胺过程中进行血涂片检查,发现患者出现造血功能障碍,表明利奈唑胺可能会有一定的骨髓抑制作用。利奈唑胺引起的骨髓抑制导致血小板减少,可能与氯霉素导致的造血抑制机制类似^[7,18-19]。

本研究中,利奈唑胺致ADR还主要表现为视力降低和周围神经炎。一般上述2种临床表现的发生时间晚于骨髓抑

制,且主要与疗程相关^[20]。目前,利奈唑胺引起视神经和周围神经系统毒性的机制尚不清楚,根据国际上“线粒体功能障碍”学说^[21],其机制可能是利奈唑胺与50S核糖体上的23S rRNA结合,抑制相关细胞线粒体蛋白合成。当细胞线粒体功能出现异常时,会引起视神经和周围神经细胞的能量代谢紊乱,进而影响细胞功能,引起视力减退和周围神经炎等相应症状^[22-24]。利奈唑胺引起的视神经和周围神经系统毒性症状是可逆的,一旦出现相关ADR,应立即停药,同时完善眼科和神经系统检查^[16]。

3.4 治疗药物监测

利奈唑胺是一种具有中度抗生素后效应的时间依赖性抗菌药物,其血药浓度个体差异较大,并与部分药物存在相互作用。因此,为达到有效血药浓度范围,同时避免ADR发生,必须通过监测血浆谷浓度来调整利奈唑胺的剂量^[5]。利奈唑胺谷浓度的阈值目前尚无定论,但大多推荐将利奈唑胺谷浓度控制在2~7 μ g/mL,既可保证疗效,又能降低可能出现的用药风险^[25]。国外多项研究结果表明,当利奈唑胺谷浓度 >8 μ g/mL时,其相关ADR发生率会明显升高^[12,26-27]。因此,临床用药过程中很有必要对患者进行利奈唑胺血药浓度监测。

3.5 利奈唑胺治疗耐药结核病的剂量、疗程及药学监护要点

目前,利奈唑胺在耐药结核病治疗中的剂量和疗程都没有明确的结论^[20]。临床研究中的利奈唑胺用法与用量包括600mg、每12h给药1次,600mg、1日1次以及300mg、1日1次。研究结果发现,上述治疗方案中,利奈唑胺日剂量 >600 mg或 <600 mg,耐药结核病的治疗有效性并无明显差异,其中部分患者因发生较为严重的ADR,可能需要暂时或者永久不能使用利奈唑胺,但并不表示推荐利奈唑胺低剂量使用,其有效性还有待研究,同时可能导致耐药风险。耐药结核病治疗时间长,既要考虑治疗方案的有效性,又要考虑可能发生的ADR以及患者的耐受性。根据2018年我国《利奈唑胺抗结核治疗专家共识》^[10],推荐利奈唑胺治疗耐药结核病的用量为:前4周600mg,每12h给药1次;4~6周后减量为600mg,1日1次;如发生严重的ADR,剂量可减至300mg,1日1次,甚至停药;推荐的总疗程为9~24个月。

使用利奈唑胺治疗耐药结核病期间,需在用药后1个月内每周监测血常规,此后每2周监测1次。如发生血小板计数或血红蛋白含量等进行性降低,则减少剂量或直接停药,并密切监测血常规。同时,在治疗前常规进行视力检查是必要的,治疗期间每月监测视力变化,如果发生视力减退,应减少剂量或停用^[11]。利奈唑胺抗结核治疗 >28 d很可能会发生周围神经系统毒性,用药期间应需密切关注,一旦发现,应及时停药并对症治疗;同时,可以补充维生素B。用于预防利奈唑胺引起的双侧肢体麻木、感觉异常等周围神经症状^[15]。

综上所述,利奈唑胺作为治疗耐药结核病的关键药物之一,可显著提高痰菌阴转率和病灶吸收有效率,但长疗程使用容易引起血液系统、视觉系统及周围神经系统损害等。因此,临床在使用利奈唑胺抗结核治疗时,应加强用药安全及血药浓度监测,积极开展精准药学服务,以减少ADR的发生。

参考文献

- [1] LEE M, LEE J, CARROLL M W, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(16): 1508-1518.
- [2] SOTGIU G, CENTIS R, D'AMBROSIO L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(6): 1430-1442.
- [3] 位宁, 张鹏, 郭晓松, 等. 利奈唑胺不良反应文献分析及药理学监护要点[J]. *中国药业*, 2016, 25(8): 90-92, 93.
- [4] 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.
- [5] 车仙花, 王晓雪, 姜哲, 等. 利奈唑胺致血小板减少症的相关性研究进展[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(11): 1450-1452.
- [6] 李佳, 罗慧敏, 范玉华, 等. 我院老年患者使用利奈唑胺的不良不良反应分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(8): 1055-1058.
- [7] 白娟, 朱智静, 封小娜, 等. 利奈唑胺 2000—2013 年不良反应文献分析[C]//2014 年中国临床药学年会暨第十届中国临床药师论坛论文集. 江苏扬州, 2014-06-02, 2014: 94-98.
- [8] 段露芬, 杨祖铭, 蔡燕, 等. 新生儿与老年重症肺炎患者利奈唑胺血药浓度监测与临床评价[J]. *中华临床感染病杂志*, 2020, 13(6): 428-433.
- [9] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [EB/OL]. [2021-08-25]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583_eng.pdf;sequence=1.
- [10] 中华医学会结核病学分会, 利奈唑胺抗结核治疗专家共识编写组. 利奈唑胺抗结核治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(1): 14-19.
- [11] SORIANO A, ORTEGA M, GARCÍA S, et al. Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(7): 2559-2563.
- [12] 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.
- [13] IKUTA S I, TANIMURA K, YASUI C, et al. Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected patients after digestive surgery[J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17(3): 388-391.
- [14] NIWA T, WATANABE T, SUZUKI A, et al. Reduction of linezolid-associated thrombocytopenia by the dose adjustment based on the risk factors such as basal platelet count and body weight[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 79(1): 93-97.
- [15] 张相彩, 王怀冲, 徐颖颖, 等. 利奈唑胺不良反应类型及防治[J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 23(5): 332-336.
- [16] 张宏, 邝浩斌, 覃红娟, 等. 利奈唑胺所致 47 例耐药肺结核患者不良反应分析[J]. *中国防痨杂志*, 2018, 40(1): 73-79.
- [17] BALLESTEROS GARCÍA M D M, ORÓS MILIÁN M E, DÍAZ VELÁZQUEZ E, et al. Myelosuppression induced by linezolid: a pediatric case[J]. *Arch Argent Pediatr*, 2017, 115(6): e420-e423.
- [18] 窦林杰, 韩欣妍, 董海燕. 利奈唑胺致血小板减少症研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2019, 19(1): 96-100.
- [19] 朱熙, 刘丽萍, 胡伟, 等. 利奈唑胺致血液系统不良反应的回顾性研究[J]. *医药导报*, 2017, 36(5): 579-583.
- [20] 聂理会, 王敬, 蔡宝云, 等. 利奈唑胺治疗耐药肺结核致重度贫血 3 例分析并文献复习[J]. *中国医刊*, 2019, 54(7): 727-730.
- [21] WANG M Y, SADUN A A. Drug-related mitochondrial optic neuropathies[J]. *J Neuroophthalmol*, 2013, 33(2): 172-178.
- [22] DEMPSEY S P, SICKMAN A, SLAGLE W S. Case report: linezolid optic neuropathy and proposed evidenced-based screening recommendation[J]. *Optom Vis Sci*, 2018, 95(5): 468-474.
- [23] RANA P, ROY V, AHMAD J. Drug-induced optic neuropathy in a case of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2018, 30(1): 139-140.
- [24] 刘培培, 冯慧慧子. 利奈唑胺注射液致视物模糊 1 例[J]. *医药导报*, 2019, 38(3): 400-401.
- [25] 曹伟, 卢志品, 余剑华. 利奈唑胺是否需要血药浓度监测?[J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35(10): 690-694.
- [26] MORATA L, de la CALLE C, GÓMEZ-CERQUERA J M, et al. Risk factors associated with high linezolid trough plasma concentrations[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(9): 1183-1187.
- [27] 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.

(收稿日期:2021-08-25 修回日期:2021-11-02)

(上接第 373 页)

- [16] SU Q, ZHU E C, WU J B, et al. Risk of pneumonitis and pneumonia associated with immune checkpoint inhibitors for solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 108.
- [17] 陈泳伍, 汤璐璐, 胡晓文. 纳武利尤单抗致免疫相关性肺炎文献分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(19): 1979-1984.
- [18] 孙雪林, 周磊, 胡欣. PD-1 抑制剂纳武利尤单抗的药理作用与临床评价[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(12): 1445-1449.
- [19] NISHINO M, GIOBBIE-HURDER A, HATABU H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(12): 1607-1616.
- [20] CUI P F, LIU Z F, WANG G Q, et al. Risk factors for pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1 therapy: a case-control study[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(8): 4115-4120.

(收稿日期:2021-02-25 修回日期:2021-07-23)