

· 实践与交流 ·

利奈唑胺致多重不良反应1例报道

谭万里^{1,2}, 姚慧娟¹



1. 上海交通大学医学院附属新华医院临床药学部 (上海 200092)

2. 广安市人民医院药学部 (四川广安 638500)

【摘要】 1例69岁男性患者因颈椎间盘脓肿接受利奈唑胺治疗2个月后,白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白和血小板计数均低于正常范围,血乳酸升高至 $2.6\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,同时出现视物模糊和嗅觉异常加重等症状。停用利奈唑胺后,给予人促红素注射液和地榆升白片治疗,各项血液指标与血乳酸水平均恢复正常,视力和嗅觉障碍也有所改善。采用Naranjo's评估量表进行关联性评价,结果为“很可能相关”,提示该病例的全血细胞减少、血乳酸升高、视力障碍和嗅觉异常加重等反应很可能为利奈唑胺导致。利奈唑胺的严重不良反应通常以单一形式出现,但临床应警惕同时出现多种不良反应的情况。用药时间、剂量和患者的基础健康状况与不良反应发生有关,治疗过程中监测血药浓度和相关指标有助于及早发现此类不良反应。

【关键词】 利奈唑胺; 嗅觉异常; 骨髓抑制; 乳酸酸中毒; 视神经病变; 药品不良反应

Linezolid-induced multiple adverse reactions: a case report

TAN Wanli^{1,2}, YAO Huijuan¹

1. Department of Clinical Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

2. Department of Pharmacy, Guang'an People's Hospital, Guang'an 638500, Sichuan Province, China

Corresponding author: YAO Huijuan, Email: hj_yao@163.com

【Abstract】 A 69-year-old male patient with cervical discitis received linezolid treatment for two months. The white blood cell count, red blood cell count, hemoglobin, and platelet count of the patient were all below normal ranges. Simultaneously, the blood lactate level increased to $2.6\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, and he experienced blurred vision and worsening olfactory dysfunction. After discontinuing linezolid, treatment with erythropoietin injections and Diyu Shengbai tablets was initiated. The blood parameters gradually returned to normal, as did the lactate level, and the vision and olfactory impairment of the patient were improved. Using Naranjo's assessment scale indicated that the adverse drug reaction was "probably relevant" such as pancytopenia, elevated lactate, visual disturbances, and exacerbated olfactory dysfunction, were likely to be due to linezolid. While severe adverse reactions to linezolid typically manifest in isolation, clinicians and pharmacists should remain vigilant for the simultaneous occurrence of multiple adverse reactions. The onset of adverse reactions is associated with the duration

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202403054

基金项目: 国家重点研发计划“主动健康和人口老龄化科技应对”重点专项(2020YFC2005502)

通信作者: 姚慧娟, 硕士, 主管药师, Email: hj_yao@163.com

of therapy, dosage, and the patient's baseline health. Monitoring of drug levels and relevant parameters during treatment can help in early detection of such adverse reactions.

【Keywords】 Linezolid; Olfactory dysfunction; Myelosuppression; Lactic acidosis; Optic neuropathy; Adverse drug reaction

利奈唑胺 2000 年经美国食品药品监督管理局批准上市, 2007 年在我国上市, 主要用于治疗严重革兰阳性球菌感染^[1]。尽管其治疗严重革兰阳性球菌感染效果显著, 但其不良反应也常令临床医师与药师担忧。利奈唑胺的主要不良反应包括恶心、呕吐、腹泻和头痛, 严重不良反应有骨髓抑制、视神经病变、乳酸酸中毒等^[2]。目前关于利奈唑胺不良反应的文献报道较多, 但以单一不良反应报道为主, 仅个别文献显示利奈唑胺可能会出现多种不良反应^[3-4], 同时出现骨髓抑制、视神经病变和乳酸酸中毒等严重症状的案例更是罕见。本文报道 1 例服用利奈唑胺期间先后出现骨髓抑制、乳酸酸中毒、视神经病变和嗅觉障碍加重等多种不良反应的典型病例, 并对利奈唑胺不良反应的危险因素进行分析, 期望临床对该药不良反应引起重视, 做好必要的监护, 以降低不良反应风险。本研究已通过上海交通大学医学院附属新华医院医学伦理委员会审核通过 (审批件编号: XHEC-D-2024-101), 并取得患者的知情同意。

1 病例资料

1.1 基本情况

患者, 男, 69 岁, 身高 168 cm, 体重 80 kg, 因嗅觉障碍进行性加重 1 个月, 时有恶心呕吐等不适, 于 2024 年 1 月 13 日入住上海交通大学医学院附属新华医院 (以下简称“我院”) 神经内科。患者 2 年余前无明显诱因摔倒 1 次, 外院头颅 CT 检查无明显异常, 住院期间出现右耳听觉障碍, 表现为持续性耳鸣伴听力损害, 同时出现嗅觉障碍 (幻嗅症状), 经治疗上述症状有所缓解。2023 年 7 月 21 日患者于我院行颈椎间盘切除伴椎管减压术, 术后患者疼痛症状较术前缓解, 无发热等其他不适主诉。2023 年 11 月 14 日因颈肩部疼痛伴左上肢疼痛、麻木 1 个月于我院脊柱科就诊, 颈椎 MRI 示: 颈椎间盘感染, 血常规: 白细胞计数 (WBC) $7.77 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞百分比 (N) 83%, 红细胞计数 (RBC) $4.36 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$,

血红蛋白 (Hb) $132 \text{ g} \cdot L^{-1}$, 血小板计数 (Plt) $276 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; C 反应蛋白 (CRP) $63 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。肝功能无异常; 肾功能: 肌酐 $136 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$, 尿素氮 $12.11 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ 。予利奈唑胺葡萄糖注射液 (江苏豪森药业集团有限公司, 批号: 707230916) 600 mg, ivd, q12h, 联合左氧氟沙星氯化钠注射液 0.25 g, ivd, qd 治疗 3 d, 疼痛好转予以出院, 出院后序贯给予利奈唑胺片 (上海迪赛诺医药集团股份有限公司, 批号: BP23019) 600 mg, po, q12h 治疗。12 月 11 日复查血常规: WBC $3.81 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 60.9%, RBC $3.73 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $111 \text{ g} \cdot L^{-1}$, Plt $144 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, CRP $3 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, 全血细胞计数均出现明显降低。其他实验室检查: 肌酐 $130 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$, 尿素氮 $8.0 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, 乳酸 $1.9 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ 。颈部 CT 示: 颈椎间盘周围软组织较前改善。脊柱科医师建议患者继续服用利奈唑胺。患者诉 2023 年 12 月开始嗅觉障碍进行性加重 (正常气味难以忍受), 并出现视觉障碍, 表现为视物不清, 并时有恶心呕吐等不适, 影响正常进食。12 月 26 日至我院消化科门诊行胃镜检查, 未见明显异常。为进一步诊治, 2024 年 1 月 13 日入住我院神经内科。患者既往有高血压病史 10 年, 规律服用硝苯地平缓释片 30 mg, po, qd 降压治疗, 血压控制在 140/90 mmHg 以下。有肾功能不全病史, 6 年前因肾癌行右肾切除术, 术后无化疗放疗。否认药物过敏史和药品不良反应史。

1.2 治疗过程

患者入院后完善神经内科疾病相关检查, 先后行头颅 MRI、鼻咽部 CT、脑电图、感觉阈值测量等检查, 均未见明显异常。入院后继续给予硝苯地平控释片 30 mg, po, qd, 利奈唑胺片 600 mg, po, q12h 治疗, 其余无特殊用药。1 月 14 日血常规: WBC $2.95 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 46.3%, RBC $2.28 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $68 \text{ g} \cdot L^{-1}$, Plt $109 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, CRP $< 1 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。其他实验室检查: 肝功能无异常; 肾功能: 肌酐 $133 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$, 尿

素氮 $5.56 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 乳酸 $2.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 铁蛋白 $739.00 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 血清铁 $13.50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 叶酸 $24.60 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 维生素 B_{12} $285.00 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。叶酸和维生素 B_{12} 检测值正常, 可排除病理性贫血。医师考虑当前患者乳酸升高与多项血常规指标异常可能为利奈唑胺所致不良反应, 请临床药师会诊。1月15日临床药师会诊, 药师考虑患者嗅觉异常、恶心呕吐等症状不排除与利奈唑胺使用有关, 建议停用利奈唑胺, 改用左氧氟沙星片 0.25 g , po, qd 继续抗感染治疗, 同时给予人促红素注射液 $10\ 000 \text{ IU}$, sc, st, 地榆生白片 0.1 g , po, tid 治疗, 医师采纳。后续未再使用利奈唑胺。1月19日患者诉停药后视觉障碍较前好转, 嗅觉障碍也有所缓解。复查: WBC $3.89 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, N 56.8%, RBC $3.2 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$, Hb $81 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, Plt $126 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, CRP $< 1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 乳酸 $2.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。血乳酸恢复正常, 全血细胞计数较1月14日结果有所回升, 但未完全恢复正常。考虑患者病情稳定, 予以出院。出院后继续服用地榆生白片 0.1 g , po, tid, 左氧氟沙星片 0.25 g , po, qd, 硝苯地平控释片 30 mg , po, qd, 并嘱患者定期随访。2024年3月19日骨科门诊随访, CT示: 颈3-6椎体术后内固定中, 颈椎退行性病变, 总体较前相仿。血常规提示全血细胞计数正常。

2 讨论

2.1 不良反应关联性评价

本例患者混合型颈椎病手术治疗后出现颈椎间盘感染, 予利奈唑胺+左氧氟沙星治疗3d, 此后继续单药利奈唑胺 600 mg , po, q12h 治疗。患者使用利奈唑胺前血常规指标均正常, 用药1个月后全血细胞计数均有明显下降, 提示利奈唑胺与WBC、RBC、Plt等降低有时间相关性。利奈唑胺说明书明确指出其可致骨髓抑制, 包括贫血、白细胞减少、全血细胞减少和血小板减少, 以及视神经病变、乳酸酸中毒等不良反应。停用利奈唑胺后, 患者的血乳酸水平恢复正常, 视觉障碍较前好转, 予人促红素注射液、地榆生白片治疗后, 各项血常规指标逐渐回升。利奈唑胺停药后未再使用。该患者长期服用硝苯地平控释片, 在使用利奈唑胺治疗前, 未出现相关药品不良反应, 可排除其影响。综合上述分析, 根据我国药品不良反应关联性评价标准^[5]进行评估, 结果患者的骨髓抑制、乳酸升高、视力障碍等不良反应与利奈唑胺的关联性评价为“很可能有关”。同时采用Naranjo's评估量表^[6]进行关联性评价, 评分为7分, 结果亦为“很可能有关”(表1)。

表1 利奈唑胺致骨髓抑制、视力障碍、乳酸升高的Naranjo's评估量表

Table 1. Naranjo's assessment scale for linezolid-induced myelosuppression, visual impairment, and lactic acidosis

评价标准	问题分值			得分	得分理由
	是	否	未知		
1.该不良反应发生之前是否有总结性报告	+1	0	0	1	说明书记载了骨髓抑制、视神经病变、乳酸升高等不良反应
2.该不良反应是否出现在使用可疑药物之后	+2	-1	0	2	该反应发生在使用利奈唑胺后
3.停用该药物或使用其他拮抗剂, 不良反应是否改善	+1	0	0	1	停药后不良反应缓解
4.再次使用该药物, 不良反应是否再次出现	+2	-1	0	0	停药后, 未再次使用该药物
5.是否存在其他原因引起不良反应	-1	+2	0	2	使用其他药物未出现该不良反应
6.给予安慰剂, 不良反应是否再次出现	-1	+1	0	0	未使用安慰剂
7.血药浓度是否为中毒浓度	+1	0	0	0	未监测利奈唑胺的血药浓度
8.不良反应的轻重程度与可疑药物剂量变化是否有关	+1	0	0	0	无药物剂量的增减变化
9.患者之前使用该类似的药物是否发生不良反应	+1	0	0	0	患者之前未使用同类药物
10.经过客观检查, 该不良反应是否被证实	+1	0	0	1	有实验室指标证实该不良反应
总分值				7	

注: 总分值 ≥ 9 分, 肯定有关; 5~8分, 很可能有关; 1~4分, 可能有关; ≤ 0 分, 可疑。

患者 2 年前因头部受伤后出现嗅觉障碍，服用利奈唑胺 1 个月后，嗅觉障碍症状进行性加重。停用利奈唑胺后，患者自觉嗅觉障碍较前有所好转。尽管患者的嗅觉异常主要与头部创伤史有关，但依据药品不良反应关联性评价标准^[5]，利奈唑胺与嗅觉异常进行性加重有时间相关性，且停用利奈唑胺后嗅觉有所改善。患者住院期间先后行头颅 MRI、鼻咽部 CT、脑电图、感觉阈值测量等

均未见明显异常，可排除其他疾病的影响。患者一直服用硝苯地平缓释片，但在服用利奈唑胺前并未出现嗅觉加重的症状，可排除其他药物影响。采用 Naranjo's 评估量表^[6]进行关联性评价，评分为 5 分，结果为“很可能有关”（表 2）。目前文献和说明书中尚无利奈唑胺致嗅觉障碍或加重嗅觉障碍的报道，更未见相关机制研究，是否与利奈唑胺引起的神经系统异常有待进一步研究。

表2 利奈唑胺致嗅觉异常加重的Naranjo's评估量表

Table 2. Naranjo's assessment scale for linezolid-induced worsened olfactory perception

评价标准	问题分值			得分	得分理由
	是	否	未知		
1.该不良反应发生之前是否有总结性报告	+1	0	0	0	无说明书和文献报道
2.该不良反应是否出现在使用可疑药物之后	+2	-1	0	2	该不良反应在用药后出现症状加重
3.停用该药物或使用其他拮抗剂，不良反应是否改善	+1	0	0	1	停药后不良反应缓解
4.再次使用该药物，不良反应是否再次出现	+2	-1	0	0	停药后，未再次使用该药物
5.是否存在其他原因引起不良反应	-1	+2	0	2	使用其他药物未出现该不良反应
6.给予安慰剂，不良反应是否再次出现	-1	+1	0	0	未使用安慰剂
7.血药浓度是否为中毒浓度	+1	0	0	0	未监测利奈唑胺的血药浓度
8.不良反应的轻重程度与可疑药物剂量变化是否有关	+1	0	0	0	无药物剂量的增减变化
9.患者之前使用该类似的药物是否发生不良反应	+1	0	0	0	患者之前未使用同类药物
10.经过客观检查，该不良反应是否被证实	+1	0	0	0	该不良反应还未被证实
总分值				5	

注：总分值≥9分，肯定有关；5~8分，很可能有关；1~4分，可能有关；≤0分，可疑。

2.2 骨髓抑制的临床表现和影响因素

药品说明书记载，利奈唑胺所致骨髓抑制表现为贫血、白细胞减少、全血细胞减少和血小板减少等多方面。临床中骨髓抑制主要表现为血小板减少，发生率为 37%^[7]，也是导致停药的主要原因。本例患者的骨髓抑制表现为全血细胞减少，即 RBC、WBC、Plt 和 Hb 同时降低，诊断标准^[8]为外周 WBC < 4.0 × 10⁹ · L⁻¹，Plt < 100 × 10⁹ · L⁻¹，男性 RBC < 4.0 × 10⁹ · L⁻¹，Hb < 120 g · L⁻¹。利奈唑胺引起的骨髓抑制不良反应多发生在长疗程、高剂量用药时，且为可逆性。一项 Meta 分析^[7]结果显示，骨髓抑制的风险因素包括：①高龄（> 65 岁）；②体重降低；③合并疾病（肾脏疾病、肝病、糖尿病、高血压、肺病和恶性肿瘤）；④较长的治疗时间（≥ 14 d）；⑤肾脏替代治疗和入住重症监护病房；⑥肾功能不全（估算的肾小球滤过率 < 30 mL · (min · 1.75 m²)⁻¹）；⑦ Plt 基数

偏低（< 200 × 10⁹ · L⁻¹）；⑧合并用药（联合氟喹诺酮类药物、碳青霉烯类、肝素和阿司匹林等）；⑨低血清白蛋白。也有研究^[9]表明利奈唑胺致全血细胞减少男性多于女性。本例患者为高龄男性，用药前肾功能不全，用药时间超过 2 个月，又合并高血压，存在多项危险因素，因此较易发生骨髓抑制。

2.3 乳酸酸中毒的临床表现和影响因素

乳酸酸中毒是利奈唑胺严重不良反应之一，药品说明书和国内外文献^[10-11]中均有报道，根据不同的研究结果，发生率在 4.4%~6.8%^[12-13]。其临床表现为非特异性，主要为腹部不适、恶心呕吐、腹泻、虚弱、嗜睡、呼吸急促和心动过速等。该症状最早出现在用药后 4 h，最晚出现在用药后 16 周，中位时间约为 5.5 周^[9]，停药后可在 2 d 至 2 周左右的时间恢复正常^[14]。如果不及时停药和对症治疗，严重者可致死。一项 Meta 分析^[15]表明乳酸酸中毒的死亡率可达 25.5%。药

物暴露时间、肝功能障碍、肾功能障碍、线粒体 DNA *A2706G* 多态性、合并使用影响线粒体功能的药物，都会增加乳酸酸中毒的风险^[16]。该病例服用利奈唑胺 1 个月后出现恶心、呕吐等不适，检测血乳酸为 $2.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，停药 4 d 后复查血乳酸为 $2.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，恢复正常。因此，该病例血乳酸偏高很可能是利奈唑胺长期用药导致。该病例用药期间对血常规进行了多次监测，而血乳酸仅检测 1 次，可见临床对利奈唑胺乳酸酸中毒不良反应还不够重视，应加强血乳酸监测。

2.4 视神经病变的临床表现和影响因素

视神经病变也是利奈唑胺的严重不良反应之一，一项开放性临床试验^[17]结果显示，因任何适应证而服用利奈唑胺的患者，视神经病变发生率为 4.17%，而耐药结核患者中视神经病变发生率高于 8%~19%^[18]。利奈唑胺致视神经病变的主要临床表现包括眼睛及附近区域的疼痛、视力模糊、刺痛等。用药超 28 d、合并用乙胺丁醇、超过正常用量等都会增加神经病变的发生概率，其可能机制是利奈唑胺抑制线粒体蛋白合成^[19]。另外，利奈唑胺具有较高的中枢神经系统和眼内穿透性，也可能会增强对神经病变的毒性作用。文献^[20]报道，利奈唑胺用药后出现视神经病变的时间范围在 10~1 125 d，中位时间为 210 d。有病例报道视神经病变是一种可逆的并发症，停药后可以恢复完整的视觉功能^[21-22]，恢复时间约在停药后 4 d 至 6 个月，平均恢复时间为 3 个月^[20]。但也有文献报道该损害是非可逆的^[23]，严重者会出现视力丧失。

2.5 不良反应临床应对策略

2.5.1 治疗药物监测

目前研究表明，利奈唑胺相同给药剂量时，由于肾功能不全患者的药物清除速率减慢会导致体内药物蓄积，从而使得其血药浓度会比正常肾功能者高，更易出现药物不良反应^[24]。此外，年龄、体重、肝功能和联用药物等因素也会影响利奈唑胺的血药浓度^[25-26]。因此，治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）和个体化治疗是非常有必要的。同时《利奈唑胺治疗药物监测和个体化专家共识》^[27]给出了利奈唑胺 TDM 应用的具体建议，认为其谷浓度维持在 $2\sim 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 更有效、更安全。药师认为使用利奈唑胺的重症感染患者、用药疗程长、脏器功能异

常、特殊人群等患者需要进行 TDM，以及时行个体化治疗和评估用药安全。该患者既往有慢性肾脏病病史，服用利奈唑胺时间长，且出现了多种不良反应，属于需要 TDM 的重点人群，然而由于患者住院时间短，未行 TDM。

2.5.2 积极对症处理

目前针对利奈唑胺所致的骨髓抑制、乳酸酸中毒、视神经病变等不良反应，没有特殊的治疗方式。若出现严重反应，一是停药，二是对症处理。除部分神经病变^[28]，其余不良反应均是可逆。为预防或及早发现相关不良反应，可通过生化指标监护患者情况，住院患者定期监测全血指标、酸碱度、血乳酸的变化，以及相关眼科检查，包括视野和色视检查。也可通过临床症状监护患者情况，查房过程中注意是否有视力下降、恶心、呕吐、腹泻、头痛症状，以及是否有四肢麻木、感觉异常、疼痛等不适。需长期院外用药的患者，应嘱其定期到医院就诊，如出现上述不适，应及时就医。

3 小结

研究^[29-30]显示，利奈唑胺剂量异常暴露会增加贫血、周围神经病变和严重血小板减少症的发生风险。该患者同时存在高血压，男性、高龄、用药时间长、肾功能不全等危险因素，推测由于多种危险因素的叠加，导致出现骨髓抑制、乳酸升高、视神经病变和嗅觉障碍加重等多种不良反应。然而多种不良反应的同时发生是否有关联，目前尚不明确。该病例治疗中的不足之处是未能进行 TDM。临床使用利奈唑胺，应关注患者的高危因素，做好 TDM 与药学监护，根据患者个体情况将血药浓度控制在有效范围内，促进安全用药。

参考文献

- 1 Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138(2): 135-142. DOI: [10.7326/0003-4819-138-2-200301210-00015](https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-2-200301210-00015).
- 2 Kishor K, Dhasmana N, Kamble SS, et al. Linezolid induced adverse drug reactions—an update[J]. *Curr Drug Metab*, 2015, 16(7): 553-559. DOI: [10.2174/1389200216666151001121004](https://doi.org/10.2174/1389200216666151001121004).
- 3 赵新菊, 王梅. 利奈唑胺致慢性肾脏病患者转氨酶升高、血小板减少、乳酸酸中毒一例并文献复习[J]. 实

- 用药物与临床, 2012, 15(10): 665–668. [Zhao XJ, Wang M. Linezolid induced elevated transaminases, thrombocytopenia and lactic acidosis in a CKD patient: a case report and literature review[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2012, 15(10): 665–668.] DOI: [10.14053/j.cnki.ppcr.2012.10.020](https://doi.org/10.14053/j.cnki.ppcr.2012.10.020).
- 4 Xiao B, Deng P, Jin H, et al. Lactic acidosis and thrombocytopenia associated with linezolid therapy: a case report[J]. Am J Case Rep, 2018, 19: 1117–1120. DOI: [10.12659/ajcr.911362](https://doi.org/10.12659/ajcr.911362).
 - 5 原国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 [EB/OL]. (2011–07–01) [2024–06–04]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_2004739.htm.
 - 6 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239–245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
 - 7 Zhang D, Xu Y, Wang X, et al. Risk factors for thrombocytopenia in patients receiving linezolid therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2023, 79(10): 1303–1014. DOI: [10.1007/s00228-023-03542-z](https://doi.org/10.1007/s00228-023-03542-z).
 - 8 刘文, 吴侠, 李峰敏, 等. 全血细胞减少的病因诊断及治疗[J]. 中国全科医学, 2011, 14(17): 1961–1963. [Liu W, Wu X, Li FM, et al. Etiological diagnosis and treatment of pancytopenia[J]. Chinese General Practice, 2011, 14(17): 1961–1963.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-9572.2011.17.030](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-9572.2011.17.030).
 - 9 张岩岩, 朱婉, 张静萍, 等. 利奈唑胺致乳酸酸中毒及全血细胞减少 1 例报道及 50 例文献复习[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(4): 365–370. [Zhang YY, Zhu W, Zhang JP, et al. Linezolid-induced lactic acidosis and pancytopenia: one case report and literature review of 50 cases[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy 2017, 17(4): 365–370.] DOI: [10.16718/j.1009-7708.2017.04.004](https://doi.org/10.16718/j.1009-7708.2017.04.004).
 - 10 Ramesh V, Gattu S, Maqsood M, et al. Linezolid-induced lactic acidosis[J]. BMJ Case Rep, 2024, 17(2): e259335. DOI: [10.1136/bcr-2023-259335](https://doi.org/10.1136/bcr-2023-259335).
 - 11 庞昶, 白玉兰. 利奈唑胺致肝功能异常及乳酸酸中毒 1 例[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(2): 148–149. [Pang C, Bai YL. One case report of linezolid-induced liver damage and lactic acidosis[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2013, 13(2): 148–149.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-7708.2013.02.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-7708.2013.02.017).
 - 12 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. DOI: [10.1016/j.ijid.2014.12.009](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.009).
 - 13 Dai Y, Wang Y, Zeng Y, et al. Linezolid and the risk of lactic acidosis: data mining and analysis of the FDA adverse event reporting system[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(6): 1422–1426. DOI: [10.1111/jcpt.13245](https://doi.org/10.1111/jcpt.13245).
 - 14 Wiener M, Guo Y, Patel G, et al. Lactic acidosis after treatment with linezolid[J]. Infection, 2007, 35(4): 278–281. DOI: [10.1007/s15010-007-6302-x](https://doi.org/10.1007/s15010-007-6302-x).
 - 15 Kronen T, Agrawal A, Reddy P. acute onset lactic acidosis secondary to linezolid[J]. Cureus, 2023, 15(3): e35891. DOI: [10.7759/cureus.35891](https://doi.org/10.7759/cureus.35891).
 - 16 张乃菊, 陈天平, 黄睿, 等. 利奈唑胺致乳酸酸中毒研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(12): 1408–1413. [Zhang NJ, Chen TP, Huang R, et al. Research progress of linezolid-induced lactic acidosis[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2020, 25(12): 1408–1413.] DOI: [10.12092/j.issn.1009-2501.2020.12.013](https://doi.org/10.12092/j.issn.1009-2501.2020.12.013).
 - 17 Vazquez JA, Arnold AC, Swanson RN, et al. Safety of long-term use of linezolid: results of an open-label study[J]. Ther Clin Risk Manag, 2016, 12: 1347–1354. DOI: [10.2147/tcrm.s109444](https://doi.org/10.2147/tcrm.s109444).
 - 18 Miller HV, Cao AA, McClelland CM, et al. Linezolid optic neuropathy[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2023, 34(6): 481–486. DOI: [10.1097/icu.0000000000000995](https://doi.org/10.1097/icu.0000000000000995).
 - 19 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. DOI: [10.1086/501356](https://doi.org/10.1086/501356).
 - 20 武丹威, 李锦, 李静, 等. 利奈唑胺致视神经炎的文章分析[J]. 医药导报, 2023, 42(2): 262–267. [Wu DW, Li J, Li J, et al. Literature case analysis of linezolid-induced optic neuritis[J]. Herald of Medicine, 2023, 42(2): 262–267.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2023.02.023](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2023.02.023).
 - 21 Grohmann SM, Berman A, Grassi MA. Linezolid-induced photoreceptor dysfunction masquerading as autoimmune retinopathy[J]. Doc Ophthalmol, 2020, 140(1): 77–82. DOI: [10.1007/s10633-019-09725-3](https://doi.org/10.1007/s10633-019-09725-3).
 - 22 Jaspard M, Butel N, El Helali N, et al. Linezolid-associated neurologic adverse events in patients with multidrug-resistant tuberculosis, France[J]. Emerg Infect Dis, 2020,

- 26(8): 1792–1800. DOI: [10.3201/eid2608.191499](https://doi.org/10.3201/eid2608.191499).
- 23 Chaitali P, Suresh R. Comment on Linezolid induced optic neuropathy[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2015, 63(1): 75–76. DOI: [10.4103/0301-4738.151484](https://doi.org/10.4103/0301-4738.151484).
- 24 Rao GG, Konicki R, Cattaneo D, et al. Therapeutic drug monitoring can improve linezolid dosing regimens in current clinical practice: a review of linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(1): 83–92. DOI: [10.1097/ftd.0000000000000710](https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000710).
- 25 白雪梅, 张峻, 何瑾. 利奈唑胺血药浓度影响因素的研究进展 [J]. *中国合理用药探索*, 2023, 20(2): 66–70. [Bai XM, Zhang J, He J. Influencing factors of linezolid plasma concentration: an review[J]. *Chinese Journal of Rational Drug Use*, 2023, 20(2): 66–70.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-3327.2023.02.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3327.2023.02.007).
- 26 李娟, 张峻, 王晶晶, 等. 利奈唑胺血药浓度监测结果及影响因素分析 [J]. *中国药师*, 2022, 25(8): 1406–1409. [Li J, Zhang J, Wang JJ, et al. Analysis of plasma concentration monitoring results and influencing factors associated with linezolid[J]. *China Pharmacist*, 2022, 25(8): 1406–1409.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.08.019](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.08.019).
- 27 Lin B, Hu Y, Xu P, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 967311. DOI: [10.3389/fpubh.2022.967311](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.967311).
- 28 Kulkarni K, Del Priore LV. Linezolid induced toxic optic neuropathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2005, 89(12): 1664–1665. DOI: [10.1136/bjo.2005.074237](https://doi.org/10.1136/bjo.2005.074237).
- 29 Keutzer L, Mockeliunas L, Sturkenboom MGG. Derivation and clinical utility of safety targets for linezolid-related adverse events in drug-resistant tuberculosis treatment[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(11): 1575. DOI: [10.3390/ph16111575](https://doi.org/10.3390/ph16111575).
- 30 叶雪梅, 陈裕. 利奈唑胺血药浓度与血液毒性相关性的回顾性分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2020, 29(6): 391–394. [Ye XM, Chen Y. Correlation analysis of linezolid concentration and blood toxicity[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2020, 29(6): 391–394.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2020.06.004](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2020.06.004).

收稿日期: 2024年03月25日 修回日期: 2024年06月05日
本文编辑: 沈静怡 杨燕