

利奈唑胺致血小板减少危险因素Meta分析^Δ

白浩^{1*}, 孙朴², 陈开杰^{3#}(1.重庆大学附属肿瘤医院药学部, 重庆 400030; 2.重庆大学附属肿瘤医院科教部, 重庆 400030; 3.重庆大学附属肿瘤医院医务管理部, 重庆 400030)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0980-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.24

摘要 目的:系统评价利奈唑胺致血小板减少的危险因素,为临床合理用药提供参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网和万方数据,检索时限均为建库起至2018年10月,收集利奈唑胺致血小板减少危险因素的临床研究,对符合标准的文献进行资料提取,并采用纽卡斯尔-渥太华质量评估量表(NOS)对纳入文献进行质量评价后,采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入16项临床研究,合计2 264例患者。Meta分析结果显示,日公斤剂量高[SMD=0.62, 95%CI(0.29, 0.95), P=0.000 2]、用药前血小板计数低[SMD=-0.90, 95%CI(-1.62, -0.18), P=0.01]、肌酐清除率低[SMD=-0.65, 95%CI(-1.10, -0.19), P=0.005]、疗程长[SMD=0.45, 95%CI(0.18, 0.71), P=0.000 9]、体质量低[SMD=-0.36, 95%CI(-0.60, -0.11), P=0.005]对血小板减少的发生均有显著影响。结论:血小板基础值低、肌酐清除率低、体质量低,用药疗程长和日公斤剂量高是利奈唑胺致血小板减少的危险因素。

关键词 利奈唑胺;血小板减少;危险因素;Meta分析

Meta-analysis of Risk Factors of Linezolid-induced Thrombocytopenia

BAI Hao¹, SUN Pu², CHEN Kaijie³ (1.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Cancer Hospital of Chongqing University, Chongqing 400030, China; 2.Dept. of Scientific Education, the Affiliated Cancer Hospital of Chongqing University, Chongqing 400030, China; 3.Dept. of Medical Administration, the Affiliated Cancer Hospital of Chongqing University, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate risk factors of linezolid-induced thrombocytopenia systematically, and to provide reference for rational drug use in clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane library, Web of Science, CBM, CNKI and Wanfang database, during database establishment to Oct. 2018, clinical studies about risk factors of linezolid-induced thrombocytopenia were collected, and the data of literatures met criteria were collected. After Newcastle-Ottawa scale (NOS) was applied for evaluating the quality of included literatures. Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 software. RESULTS: Sixteen clinical studies involving 2 264 patients in total were included. Results of Meta-analysis showed that daily per kg dose (DKPD) [SMD=0.62, 95%CI(0.29, 0.95), P=0.000 2], low platelet count before medication [SMD=-0.90, 95%CI(-1.62, -0.18), P=0.01], low creatinine clearance rate [SMD=-0.65, 95%CI(-1.10, -0.19), P=0.005], long treatment course [SMD=0.45, 95%CI(0.18, 0.71), P=0.000 9], low body weight [SMD=-0.36, 95%CI(-0.60, -0.11), P=0.005] significantly influenced the occurrence of thrombocytopenia. CONCLUSIONS: The risk factors associated with linezolid-induced thrombocytopenia include low baseline platelet count, low creatinine clearance rate, low body weight, long medication course and high DKPD.

KEYWORDS Linezolid; Thrombocytopenia; Risk factors; Meta-analysis

利奈唑胺是美国FDA批准用于临床使用的首个全合成噁唑烷酮类抗菌药物,为一种可逆的单胺氧化酶抑制剂^[1]。该药说明书批准的适应证有耐万古霉素屎肠球菌引起的感染、由金黄色葡萄球菌或肺炎链球菌引起的医院获得性肺炎或社区获得性肺炎、复杂性皮肤和皮肤软组织感染、非复杂性皮肤和皮肤软组织感染。在既往

临床试验中发现,该药可导致血小板计数异常,一项回顾性分析显示利奈唑胺诱导的血小板减少会致使重症患者死亡率升高^[2]。文献报道利奈唑胺引起血小板减少与多种因素相关^[3-5],截至目前,笔者检索的相关文献发现,能够影响利奈唑胺血小板减少的危险因素主要有血药谷浓度、体质量、肾功能不全、血小板基础值、疗程等,研究多为单中心临床试验和小样本试验结果。本研究运用Meta分析方法,对利奈唑胺引起血小板减少的危险因素进行系统评价和统计分析,以期为临床合理用药提供决策依据。

1 资料与方法

^Δ 基金项目:重庆市技术创新与应用示范(社会民生类)一般项目(No.cstc2018jscx-msybX0138)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-65313776。E-mail:474027594@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:023-65317205。E-mail:Baibai_1009@126.com

1.1 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网和万方数据,同时辅以手工检索及追溯纳入文献的参考文献,检索时间范围为建库起至2018年10月。检索采用主题词与自由词相结合的方式,并根据各数据库的特点对检索式进行调整。中文检索词包括“利奈唑胺”“血小板减少”“剂量调整”“治疗药物浓度监测”。英文检索词包括“Linezolid”“Thrombocytopenia”“Dosage strategy”“TDM”。

1.2 纳入与排除标准

利奈唑胺相关血小板减少的定义:排除其余原发或继发血小板减少因素,在应用利奈唑胺治疗后出现血小板计数 $<100 \times 10^9 L^{-1}$ 或者低于基线值的75%。纳入标准:(1)研究类型为病例对照研究;(2)研究对象是使用利奈唑胺抗感染治疗的患者;(3)确诊为应用利奈唑胺相关的血小板减少不良事件;(4)比较使用利奈唑胺抗感染治疗后发生血小板减少(Thrombocytopenia, TP)与未发生血小板减少(Normal platlet count, NPC)患者的各项指标[年龄、日公斤剂量(DKPD)、体质量、血小板基础值、肌酐清除率、利奈唑胺血药谷浓度、疗程]。排除标准:非利奈唑胺相关血小板减少研究;重复发表文献;综述或个案报道、专家评论、编辑意见、产品说明、新闻报道、会议征文等;仅以摘要发表的文献;原始数据无法使用,联系原文作者也不能获得有意义数据的文献。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由两位评价者各自独立检索和阅读文献,独立摘录相关信息,按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料 and 评价纳入研究的质量,如遇分歧,则讨论解决或交由第三方协助裁定。文献资料质量评定参照纽卡斯尔-

渥太华质量评估量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)文献质量评估量表^[6],该标准包括3个方面的评价:病例组与对照组选择方法;病例组与对照组的可比性;接触暴露评估方法。NOS满分为10分,其中研究对象选择为4分,可比性2分,暴露评估方法4分,NOS >5 分的研究可被纳入分析,NOS ≥ 7 分的为高质量文献。

1.4 统计学处理

采用Rev Man 5.3软件对入选文献进行Meta分析,对各研究进行异质性检验。当异质性检验结果为 $P > 0.10$, $I^2 < 50\%$,表明各研究间不存在异质性,采用固定效应模型时进行Meta分析;若异质性检验结果为 $P \leq 0.1$ 和/或 $I^2 \geq 50\%$,提示各研究结果间存在异质性,则采用随机效应模型进行Meta分析。连续性变量采用标准均数差(Standard mean difference, SMD)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与质量评价

初次检索共得到6 243篇文献,其中英文文献6 070篇,中文文献173篇,通过阅读文献题目与摘要,排除明显不相关者得到49篇文献,阅读全文后经NOS质量评价筛选最终纳入16篇文献。16篇文献中3篇为前瞻性研究,13篇为回顾性研究。

16篇文献均为英文文献^[7-22],涉及患者2 264例,所有患者均用利奈唑胺600 mg, q12 h给予抗感染治疗,其中TP组732例,NPC组1 532例。纳入研究的基本特征以及质量评价结果见表1,由于符合条件纳入的文献关于利奈唑胺谷浓度分析的仅有1篇^[19],因此未对谷浓度进行Meta分析。

表1 纳入研究基本信息及NOS评分($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 General information of included studies and NOS score($\bar{x} \pm s$)

第一作者及发表时间	患者数		年龄,岁		DKPD,mg/(kg·d)		体质量,kg		血小板基础值, $\times 10^9 L^{-1}$		肌酐清除率,mL/min		血药谷浓度,mg/mL		疗程,d		NOS评分
	TP	NPC	TP	NPC	TP	NPC	TP	NPC	TP	NPC	TP	NPC	TP	NPC	TP	NPC	
Hanai Y(2016) ^[7]	107	114	67.6 \pm 13.1	61.7 \pm 15.2	21.8 \pm 4.8	21.0 \pm 4.6	57.3 \pm 11.3	60.0 \pm 12.5	240.0 \pm 133	239.0 \pm 140	35.0 \pm 24.3	78.4 \pm 36.4	-	-	16.0 \pm 13.6	11.6 \pm 6.9	8
Natsumot OB(2014) ^[8]	42	59	67.8 \pm 15.6	61.8 \pm 19.0	23.5 \pm 5.1	19.9 \pm 5.35	53.6 \pm 12.12	64.8 \pm 18.9	289.0 \pm 20	250.0 \pm 17	-	-	-	-	14(3~67)	14(1~63)	8
Niwa T(2009) ^[9]	7	35	59.6 \pm 13.4	59.7 \pm 12.7	24.7 \pm 2.0	19.8 \pm 3.8	48.8 \pm 4.2	62.8 \pm 12.1	167.0 \pm 38.0	259.0 \pm 18	55.7 \pm 51.6	86.5 \pm 46.8	-	-	11.9 \pm 11.4	14.0 \pm 9.9	8
Niwa T(2014) ^[10]	9	41	56.3 \pm 8.0	58.2 \pm 10.0	24.3 \pm 2.1	20.4 \pm 4.2	49.7 \pm 4.4	61.3 \pm 12.2	179.0 \pm 96	274.0 \pm 143	64.5 \pm 60.4	103.6 \pm 89.0	-	-	10(3~46)	13(3~48)	8
Chen C(2012) ^[11]	127	127	61.4 \pm 17.1	56.8 \pm 18.0	20.0 \pm 4.2	17.4 \pm 4.4	62.2 \pm 12.5	67.2 \pm 13.5	213.0 \pm 77	225.0 \pm 73	87.7 \pm 59.0	106.9 \pm 58.3	-	-	10.3 \pm 5.6	8.6 \pm 5.5	8
Hirano R(2014) ^[12]	29	46	69.0 \pm 11.5	62.4 \pm 17.2	-	-	57.5 \pm 11.9	55.2 \pm 11.5	274.0 \pm 123	244.0 \pm 111	47.4 \pm 34.1	84.0 \pm 68.7	-	-	15.7 \pm 7.4	10.6 \pm 9.8	8
Tessier JM(2015) ^[13]	110	583	51.2 \pm 12.7	53.6 \pm 16.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14.4 \pm 33.2	11.3 \pm 19.7	8
Ikuta S(2011) ^[14]	21	22	67.2 \pm 2.1	64.9 \pm 3.3	-	-	60.1 \pm 1.6	62.8 \pm 2.1	265.0 \pm 42	301.0 \pm 46	-	-	-	-	10.8 \pm 0.8	8.5 \pm 1.0	7
Fujii S(2013) ^[15]	37	54	68.0 \pm 13.8	67.5 \pm 16.6	-	-	57.0 \pm 11.4	56.4 \pm 8.6	274.0 \pm 185	205.0 \pm 123	-	-	-	-	10.0 \pm 5.6	7.0 \pm 5.8	7
Zhang YM(2015) ^[16]	29	78	53.0 \pm 2.9	56.7 \pm 2.6	-	-	-	-	123.0 \pm 13	208.0 \pm 18	-	-	-	-	17.3 \pm 2.2	18.1 \pm 2.0	8
Bi LQ(2013) ^[17]	24	26	83.0 \pm 9.0	80.0 \pm 11.0	-	-	-	-	204.0 \pm 118	272.0 \pm 101	46.0 \pm 36.0	60.0 \pm 43.0	-	-	14.0 \pm 2.0	12.0 \pm 2.0	8
Takashi Y(2011) ^[18]	128	203	60.7 \pm 19.9	56.3 \pm 20.2	-	-	54.1 \pm 13.6	55 \pm 14.1	-	-	-	-	-	-	13.5 \pm 10.6	8.6 \pm 6.6	8
Matsumot OK(2010) ^[19]	4	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24.8 \pm 8.7	7.1 \pm 0.2	-	-	7
Boak I M(2016) ^[20]	10	28	54.0 \pm 32.6	60.5 \pm 25.5	-	-	73.1 \pm 22.3	75.1 \pm 18.7	214.0 \pm 37	347.0 \pm 41	-	-	-	-	28.3 \pm 63.7	20.3 \pm 62.1	7
Wang TL(2015) ^[21]	44	73	56.3 \pm 8.0	58.2 \pm 10.0	-	-	-	-	228.0 \pm 75	242.0 \pm 85	-	-	-	-	-	-	8
Cattaneo D(2013) ^[22]	4	41	69.8 \pm 11.7	50.8 \pm 11.7	-	-	68.9 \pm 5.7	64.1 \pm 13.9	-	-	-	-	-	-	-	-	7

注:“-”表示未报道

Note:“-”means not reported

2.2 Meta分析结果

Meta分析结果见图1。

2.2.1 DKPD 5项研究^[7-11](668例患者)报道了利奈唑胺DKPD,各研究间有统计学异质性($P=0.01$, $I^2=75%$),排除临床异质性来源采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,TP组利奈唑胺DKPD显著高于NPC组,差异有统计学意义[SMD=0.62,95%CI(0.29,0.95), $P=0.0002$],详见图1A。

2.2.2 疗程 11项研究^[7,9,11-18,20](1945例患者)报道应用利奈唑胺的疗程,各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=82%$),排除临床异质性来源采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,TP组应用利奈唑胺的疗程显著长于NPC组,差异有统计学意义[SMD=0.45,95%CI(0.18,0.71), $P=0.0009$],详见图1B。

2.2.3 血小板基础值 12项研究^[7-12,14-17,20-21](1189例患者)报道应用利奈唑胺前的血小板基础值,各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=97%$),排除临床异质性来源采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,TP组应用利奈唑胺前的血小板基础值低于NPC组,差异有统计学意义[SMD=-0.90,95%CI(-1.62,-0.18), $P=0.01$],详见图1C。

2.2.4 肌酐清除率 6项研究^[7,9-12,17](692例患者)报道患者肌酐清除率,各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=84%$),排除临床异质性来源采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,TP组给药前肌酐清除率显著低于NPC组,差异有统计学意义[SMD=-0.65,95%CI(-1.10,-0.19), $P=0.005$],详见图1D。

2.2.5 体质量 11项研究^[7-12,14-15,18,20,22](1291例患者)报道患者体质量,各研究间有统计学异质性($P=0.0001$, $I^2=72%$),排除临床异质性来源采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,TP组体质量显著低于NPC组,差异有统计学意义[SMD=-0.36,95%CI(-0.60,-0.11), $P=0.005$],详见图1E。

2.2.6 年龄 15项研究^[7-18,20-22](2258例患者)报道患者年龄,各研究间有统计学异质性($P<0.00001$, $I^2=81%$),排除临床异质性来源采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,TP组与NPC组年龄的差异无统计学意义[SMD=0.10,95%CI(-0.13,0.34), $P=0.39$],详见图1F。

2.3 发表偏倚

以年龄为指标绘制倒漏斗图,结果倒漏斗图结果显示样本主要分布于中线周围且分布对称,说明本研究纳入的文献发表偏倚较低,详见图2。

3 讨论

利奈唑胺作为噁唑烷酮类药物,能与核糖体50S亚

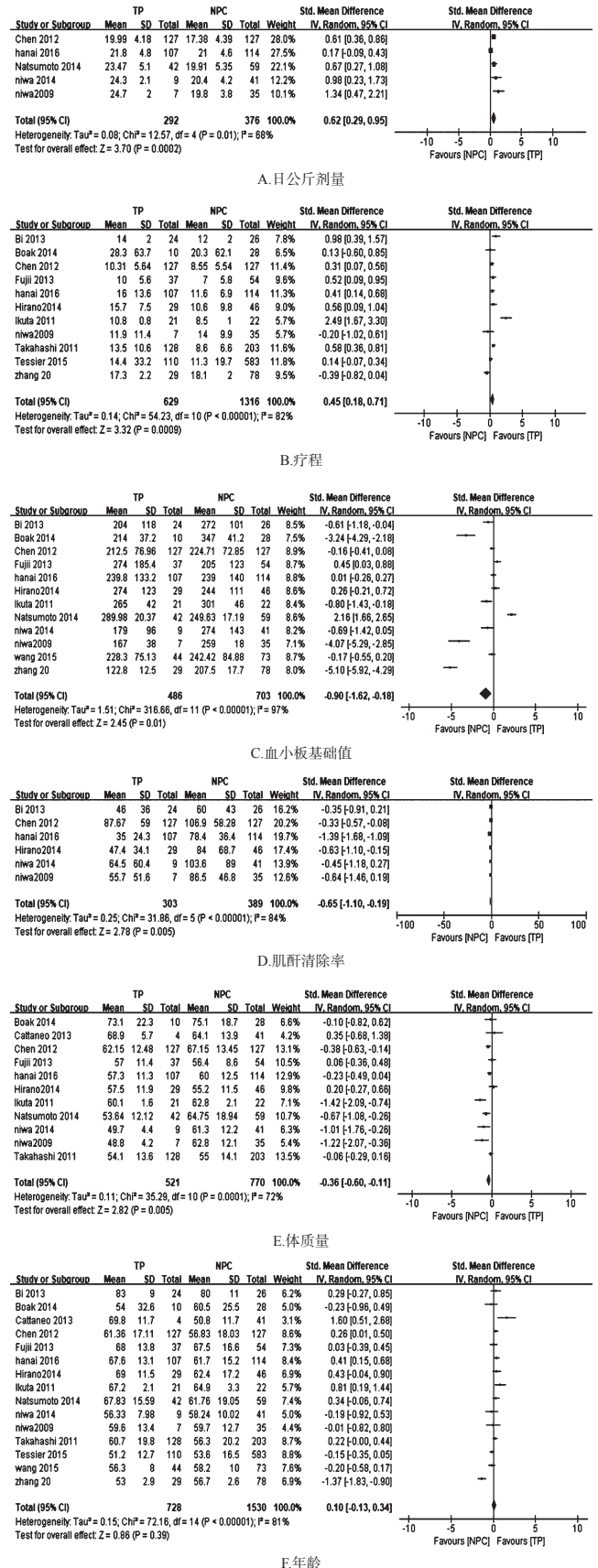


图1 利奈唑胺引起血小板减少危险因素Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of risk factors of linezolid-induced thrombocytopenia

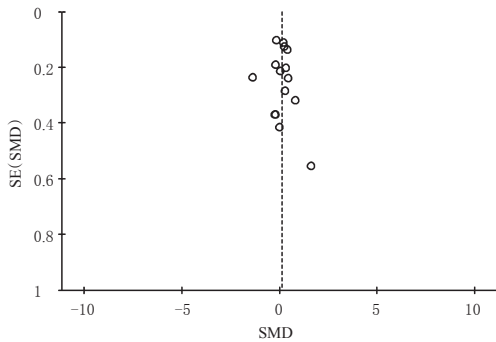


图2 年龄分析漏斗图

Fig 2 Inverted funnel plot of age

基肽基转移酶中心可逆结合起到抗菌作用。其结构具有分子量小、脂溶性高的特点,具有良好的组织穿透性,给药后血药浓度 $>4\ \mu\text{g/mL}$ 的时间在9~10 h,口服给药生物利用度100%,非肾脏清除率为65%,具有良好的药动学和药效学性质,在抗革兰氏阳性菌感染中广泛使用^[23-24]。多例临床研究报道在应用利奈唑胺的过程中患者出现血小板减少的不良事件,对长期应用利奈唑胺后进行的安全性评价的研究发现,血小板减少是利奈唑胺最主要的严重不良反应^[25]。

本文采用Meta分析方法,对利奈唑胺引起血小板减少的危险因素进行了系统评价,结果显示TP组患者的体质量、肌酐清除率和用药前血小板计数低于NPC组;而TP组的疗程长于NPC组,TP组DKPD高于NPC组;而两组的年龄的差异无统计学意义。

文献报道利奈唑胺引起血小板减少的危险因素具体包括疗程 $\geq 14\ \text{d}$ ^[12]、肌酐清除率 $<50\ \text{mL/min}$ ^[18]、DKPD $>22\ \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ^[9]、体质量 $<55\ \text{kg}$ ^[10]。另有研究表明,上述危险因素与利奈唑胺谷浓度存在一定的联系,长期应用利奈唑胺进行TDM的成年患者中发现,当利奈唑胺血药谷浓度 $c_{\text{trough}}>7\ \text{mg/L}$ 或 $\text{AUC}>300\ \text{mg}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 时血小板下降的风险 $>50\%$ ^[25];Dong YH等^[26]研究了利奈唑胺谷浓度与血小板减少和疗效的关系,发现当 $c_{\text{trough}}>2\ \text{mg/L}$ 时细菌清除的概率 $>80\%$,当 $c_{\text{trough}}>6.3\ \text{mg/L}$ 时发生血小板减少的概率 $>50\%$,认为给药剂量及体质量与血药谷浓度密切相关。随着利奈唑胺用药时间的延长,血药谷浓度逐渐上升,而血小板计数逐渐下降^[25];Matsumoto K等^[23]运用群体药动学模型发现给药剂量、肌酐清除率与血药谷浓度密切相关;Nukui Y等^[24]研究发现在肾功能不全患者中,发生血小板减少患者的利奈唑胺谷浓度平均值为 $13.4\ \text{mg/L}$,未发生血小板减少患者为 $4.3\ \text{mg/L}$ 。但是由于研究中符合纳入条件的样本量较少($n=1$)^[9],无法对谷浓度进行有意义的Meta分析,因此对于谷浓度是否作为利奈唑胺血小板减少的影响因素可能还需进一步的研究。

本研究发现DKPD与利奈唑胺诱导血小板减少直

接相关,提示可通过调整利奈唑胺DKPD来降低血小板下降风险;分析显示发生利奈唑胺诱发血小板减少的患者存在体质量较轻、肌酐清除率低、血小板基础值较低或者给药疗程长等个体因素,因此在调整给药剂量时需要参考上述个体化因素。

综上所述,本次Meta分析结果发现患者的血小板基础值、肌酐清除率、体质量和用药疗程是影响利奈唑胺诱发血小板减少的重要因素,患者应用利奈唑胺的DKPD与血小板减少直接相关。笔者认为需要根据患者的血小板基础值、肌酐清除率、疗程、体质量等因素通过调整日给药剂量来降低利奈唑胺诱发血小板减少发生风险。由于研究符合纳入条件的样本文献较少,导致无法对谷浓度进行Meta分析,但根据作者检索的大量文献结果,笔者仍然建议患者监测利奈唑胺血药谷浓度以防止可能的利奈唑胺诱导血小板减少。

参考文献

- [1] STALKER DJ, JUNGLUTH GL, HOPKINS NK, et al. Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral or intravenous linezolid, an oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers[J]. *JAC*, 2003, 51(5): 1239-1246.
- [2] KIM HS, LEE E, CHO YJ, et al. Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(1): 84-90.
- [3] GERSON SL, KAPLAN SL, BRUSS JB, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 46(8): 2723-2726.
- [4] TAJIMA M, KATO Y, MATSUMOTO J, et al. Linezolid-induced thrombocytopenia is caused by suppression of platelet production via phosphorylation of myosin light chain 2[J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(11): 1846-1851.
- [5] WUNDERINK RG, NIEDERMAN MS, KOLLEF MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study[J]. *CID*, 2012, 54(5): 621-629.
- [6] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [7] HANAI Y, MATSUO K, OGAWA M, et al. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia[J]. *J Infect Chemother*, 2016, 22(8): 536-542.
- [8] NATSUMOTO B, YOKOTA K, OMATA F, et al. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients[J]. *Infection*, 2014, 42(6): 1007-1012.

- [9] 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.
- [10] 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 Microb Infect Dis*, 2014, 79(1): 93-97.
- [11] CHEN C, GUO DH, CAO X, et al. Risk factors for thrombocytopenia in adult Chinese patients receiving linezolid therapy[J]. *CTR*, 2012, 73(6): 195-206.
- [12] 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.
- [13] TESSIER JM, PUZIO T, YOUNG A, et al. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy in solid organ transplant recipients: a retrospective cohort study[J]. *Surg Infect*, 2015, 16(4): 361-366.
- [14] IKUTA S, 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.
- [15] FUJII S, TAKAHASHI S, MAKINO S, et al. Impact of vancomycin or linezolid therapy on development of renal dysfunction and thrombocytopenia in Japanese patients[J]. *Chemotherapy*, 2013, 59(5): 319-324.
- [16] ZHANG YM, YU W, ZHOU N, et al. High frequency of thrombocytopenia in patients with acute-on-chronic liver failure treated with linezolid[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2015, 14(3): 287-292.
- [17] BI LQ, ZHOU J, HUANG M, et al. Efficacy of linezolid on gram-positive bacterial infection in elderly patients and the risk factors associated with thrombocytopenia[J]. *Pak J Med Sci*, 2013, 29(3): 837-842.
- [18] TAKASHI Y, TAKESUE Y, NAKAJIMA K. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy[J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17(3): 382-387.
- [19] MATSUMOTO K, TAKESHITA A, IKAWA K, et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction[J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2010, 36(2): 179-181.
- [20] BOAK LM, RAYNER CR, GRAYSON ML, et al. Clinical population pharmacokinetics and toxicodynamics of linezolid[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4): 2334-2343.
- [21] WANG TL, GUO DH, BAI Y, et al. Thrombocytopenia in patients receiving prolonged linezolid may be caused by oxidative stress[J]. *Clin Drug Invest*, 2016, 36(1): 67-75.
- [22] CATTANEO D, ORLANDO G, COZZI V, et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with gram-positive infections[J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2013, 41(6): 586-589.
- [23] 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 Ag*, 2014, 44(3): 242-247.
- [24] NUKUI Y, HATAKEYAMA S, OKAMOTO K, et al. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia[J]. *J Infect Chemother*, 2013, 68(9): 2128-2133.
- [25] PEA F, VIALE P, COJUTTI P, et al. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients[J]. *J Infect Chemother*, 2012, 67(8): 2034-2042.
- [26] DONG YH, 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*, 2014, 33(6): 1029-1035.

(收稿日期:2018-10-11 修回日期:2019-01-14)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅