

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)24-0072-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.24.017



颅脑损伤对医院获得性肺炎患者利奈唑胺血药谷浓度的影响*

翟美娟¹, 唐 莲¹, 徐金慧¹, 吴建东¹, 邓 朋¹, 周 琴¹, 冯宗太^{1,2}, 马 冕¹, 赵宏明^{1Δ}

(1. 南京医科大学附属苏州医院·苏州市立医院, 江苏 苏州 215002; 2. 南京医科大学姑苏学院, 江苏 苏州 215002)
摘要:目的 探讨颅脑损伤对使用利奈唑胺治疗医院获得性肺炎(HAP)患者血药谷浓度(C_{min})的影响。方法 通过医院信息系统选取南京医科大学附属苏州医院神经外科、呼吸科、康复医学科确诊 HAP 并接受利奈唑胺治疗的患者 65 例, 根据是否伴颅脑损伤分为颅脑损伤组(21 例)和非颅脑损伤组(44 例)。两组患者均予利奈唑胺(片剂或注射剂, 用药剂量根据患者自身情况确定及调整)治疗。比较两组患者初始 C_{min} 、血小板减少症发生率等的差异, 并采用线性回归分析预测 C_{min} 与肌酐清除率(CCr)之间的相关性。结果 颅脑损伤组利奈唑胺中位初始 C_{min} 及其超标率均明显低于非颅脑损伤组(1.98 mg/L 比 9.45 mg/L, $P < 0.01$; 19.05% 比 68.18%, $P < 0.01$), 血小板减少症发生率明显低于非颅脑损伤组(0 比 22.73%, $P = 0.045$)。利奈唑胺 C_{min} 与 CCr 颅脑损伤组无明显相关性($r = -0.358$, $P = 0.111$), 非颅脑损伤组呈明显负相关($r = -0.313$, $P = 0.046$)。结论 颅脑损伤患者利奈唑胺 C_{min} 不达标的风险较高, 但发生血小板减少症的风险较低。临床应关注合并颅脑损伤 HAP 患者的利奈唑胺 C_{min} , 并通过治疗药物监测调整给药剂量。

关键词: 利奈唑胺; 颅脑损伤; 医院获得性肺炎; 血药谷浓度; 血小板减少症; 治疗药物监测

Effect of Craniocerebral Injury on the Linezolid Trough Concentration in Patients with Hospital Acquired Pneumonia

ZHAI Meijuan¹, TANG Lian¹, XU Jinhui¹, WU Jiandong¹, DENG Peng¹, ZHOU Qin¹, FENG Zongtai^{1,2}, MA Mian¹, ZHAO Hongming¹

(1. The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University · Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu, China 215002; 2. School of Gusu, Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu, China 215002)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of craniocerebral injury on the linezolid trough concentration (C_{min}) in patients with hospital acquired pneumonia (HAP). **Methods** A total of 65 patients diagnosed with HAP and treated with linezolid in the neurosurgery, respiratory and rehabilitation medicine departments of the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University were selected by the hospital information system, and they were divided into the craniocerebral injury group (21 cases) and the non - craniocerebral injury group (44 cases) based on the presence or absence of craniocerebral injury. The two groups were given Linezolid Tablets or Linezolid and Glucose Injection, with the dosage depending on the patients' actual condition. The initial C_{min} and incidence of thrombocytopenia between the two groups were compared, the correlation between C_{min} and creatinine clearance rate (CCr) was predicted by the linear regression analysis. **Results** The median initial C_{min} of linezolid and its over - standard rate in the craniocerebral injury group were significantly lower than those in the non - craniocerebral injury group (1.98 mg / L vs. 9.45 mg / L, $P < 0.01$; 19.05% vs. 68.18%, $P < 0.01$); the incidence of thrombocytopenia was significantly lower than that in the non - craniocerebral injury group (0 vs. 22.73%, $P = 0.045$). There was no significant correlation between linezolid C_{min} and CCr in the craniocerebral injury group ($r = -0.358$, $P = 0.111$), while they showed a significant negative correlation in the non - craniocerebral injury group ($r = -0.313$, $P = 0.046$). **Conclusion** Patients with craniocerebral injury have a high risk of linezolid C_{min} below the target range, but a low risk of thrombocytopenia. We should pay attention to the linezolid C_{min} in patients with HAP and craniocerebral injury, and adjust the dosage through therapeutic drug monitoring in clinical practice.

Key words: linezolid; craniocerebral injury; hospital acquired pneumonia; blood trough concentration; thrombocytopenia; therapeutic drug monitoring

颅脑损伤可引起严重的颅内出血和神经损伤^[1], 医院获得性肺炎(HAP)是颅脑损伤患者气管切开后常见的严重并发症。随着抗菌药物的广泛应用, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)在颅脑损伤后并 HAP 患者中的检出率有增高趋势^[2]。利奈唑胺(LZD)对多种耐药革兰阳性菌有抗菌作用, 是指南推荐治疗 MRSA 肺炎的一线

用药^[3-4]。LZD 进入体内后, 35% 以原形经肾脏排泄, 血药谷浓度(C_{min})目标范围为 2.0~7.0 mg/L^[5-7], 危重症成年患者的抗感染治疗药物监测(TDM)指导意见中指出, LZD 相关性血小板减少症(LIT)发生于 C_{min} 超过 7 mg/L 时^[6]。但有报道显示, 不同人群患者血药浓度个体差异大, 并与 LIT 的发生风险相关^[8-10]。颅脑损伤 HAP 患者

* 基金项目: 江苏省苏州市科技发展计划项目[SKJYD2021172]; 江苏省苏州市姑苏卫生人才科研项目[GSWS2022069]。

第一作者: 翟美娟, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)zmj_njmu@126.com。

Δ 通信作者: 赵宏明, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)13812655274@163.com。

的病理生理特点可能对LZD血药浓度产生影响。尿崩症是常见的颅脑损伤并发症^[11-14],脑外伤后即刻尿崩症的发生率为21.6%。尿崩症患者多尿尤其是甘露醇脱水剂的使用可导致体内LZD随大量的尿液丢失,影响LZD最终浓度。诸多因素均可导致患者按LZD标准剂量[600 mg, 每12 h 1次(q12 h)使用后药物代谢动力学(简称药动学)较大的个体差异,故需对患者进行治疗药物监测(TDM),以达到安全、有效的治疗浓度。本研究中通过病例对照研究,回顾性分析了颅脑损伤并HAP患者LZD初始 $C_{\min}$ 分布、达标情况,以及LIT的发生情况,以期为临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;根据体格检查、血常规检查、痰培养、肺部CT等结果确诊为HAP^[15];使用利奈唑胺葡萄糖注射液(Fresenius Kabi Norge AS, 国药准字HJ20160301,规格为每袋300 mL:利奈唑胺0.6 g与葡萄糖15.0 g;江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20150223,规格为每支100 mL:利奈唑胺200 mg与葡萄糖4.57 g)或利奈唑胺片(规格为每片600 mg),用量根据患者自身情况确定及调整;已测定LZD稳态 $C_{\min}$ 。

排除标准:LZD疗程 ≤ 3 d;血小板计数(PLT)基线值 $\leq 75 \times 10^9 / L$;病历资料或实验室检查数据不完整;存在弥散性血管内凝血、多器官功能衰竭,正在接受透析或患有可能影响PLT的疾病。

病例选择与分组:采用回顾性病例对照研究方法,收集南京医科大学附属苏州医院神经外科、呼吸科和康复医学科2019年10月至2021年9月诊断为HAP并接受LZD治疗的患者65例。根据是否确诊为颅脑损伤[入院时格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分为5~8分,并经头颅CT和磁共振成像等影像学检查确诊]分为颅脑损伤组(21例,其中高血压脑出血16例,脑外伤3例,脑肿瘤术后2例)和非颅脑损伤组(44例)。

1.2 资料收集

通过医院信息系统,收集纳入患者的性别、年龄、体质量、身高、感染部位、病原学依据、疗程、用药剂量、合用其他抗菌药物、疗效、血常规、肝肾功能检查结果、 $C_{\min}$ 、相关不良反应及治疗结局(入组28 d后的生存率)等,双人录入与核对,并采用Cockcroft-Gault公式计算肌酐清除率(CCr)。

1.3 利奈唑胺 $C_{\min}$ 测定

试验条件:1)色谱条件。色谱柱为ACQUITY UPLC BEH C_{18} 柱(50 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ m);流动相为0.1%甲酸水溶液(A)-0.1%甲酸甲醇溶液(B),梯度洗脱(0~0.5 min时5%B, 0.5~3.0 min时5%B $\rightarrow$ 40%B,

3.0~3.1 min时40%B $\rightarrow$ 98%B, 3.1~3.5 min时98%B, 3.5~3.6 min时98%B $\rightarrow$ 5%B, 3.6~4.0 min时5%B);流速为0.4 mL/min,进样量为5 μ L,柱温为40 $^{\circ}$ C。2)质谱条件。采用SCIEX Triple Quad 4500MD型质谱仪,电喷雾离子源,正离子模式,多反应监测(MRM)模式。LZD和左氧氟沙星(内标)的检测离子对分别为 m/z 338.6 $\rightarrow$ 296.2和 m/z 362.2 $\rightarrow$ 261.1。LZD的锥孔电压和碰撞能量分别设为60 V和30 eV,左氧氟沙星分别为65 V和35 eV。LZD的定量下限为0.1 mg/L。

方法学考察:按相关要求方法进行方法学考察,结果精密度、稳定性、重复性试验结果的RSD均小于2.0%,表明仪器精密度良好,供试品溶液在室温放置12 h内基本稳定,方法重复性良好。

稳态 $C_{\min}$ 目标设定:两组患者均予LZD 4剂后血药浓度达稳态,在下一剂给药前30 min内,抽取全血样本1 mL,置黄色真空采血管(含促凝剂和分离胶)中,2 h内3 000 r/min离心10 min,取上清液0.5 mL,按上述试验条件进样测定,结果检测限为0.1~100 mg/L,日内和日间精密度的RSD分别小于2.91%和2.44%。稳态 $C_{\min}$ 目标的设定范围为2.0~7.0 mg/L。

1.4 疗效判定与安全性评价

疗效判定^[16]:1)临床疗效。治愈,治疗后访视时所有入选时的症状、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生物学指标均已恢复正常;无效,前述症状、体征持续、不完全消失或恶化。2)细菌学疗效。清除,治疗后来自原感染部位的标本未培养出原感染的致病菌;假定清除,在某些疾病,症状体征的消失使得可培养的材料无法获取(如,痰液、皮肤脓液或分泌物),或获取标本的方法对于康复的患者而言侵袭性过强;假定未清除,患者被判定为临床无效,且其培养未进行或不可能进行;未清除,治疗后来自原感染部位的标本培养中仍培养出原感染的致病菌。

安全性:将药品不良反应(ADR)/不良事件与LZD的使用进行关联性评价,分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价和无法评价6级,前3项合计为ADR。将连续2次测定 $PLT < 100 \times 10^9 / L$,且PLT降幅高于基础值的30%定义为LIT^[17];参考世界卫生组织(WHO)化学药物治疗毒副作用分级标准,严重LIT为III-IV级ADR,且 $PLT < 5 \times 10^9 / L$ 。

1.5 统计学处理

采用SPSS 23.0和Graphpad Prism 8.0软件分析。计量资料符合正态分布的以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验;非正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较行独立样本秩和检验。计数资料采用频数、百分数描

述,组间比较行 χ^2 检验或Fisher精确概率法。采用Spearman 线性回归分析预测 2 个连续变量的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。两组患者的病原学检查标本均以血液和痰为主(见表 2),病原菌和最低抑菌浓度(MIC)分布无显著差异($P > 0.05$)。颅脑损伤组和非颅脑损伤组各有 1 例患者检出 3 株革兰阳性菌。临床疗效及安全性评价结果见表 3。

2.2 C_{min}

颅脑损伤组和非颅脑损伤组患者 LZD 的初始 C_{min} 分别为 1.98(1.07,5.53) mg/L 和 9.45(6.37,17.91) mg/L,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),详见图 1。两组患者 LZD $C_{min} < 2$ mg/L 和 > 7 mg/L 占比的差异均有统计学意义(52.38% 比 2.27%, $P < 0.01$; 19.05% 比 68.18%, $P < 0.01$),详见图 2。

颅脑损伤组和非颅脑损伤组患者 CCr 分别为 60.80 (31.07, 111.26) mL/(min·1.73 m²) 和 52.51 (31.79,

110.18) mL/(min·1.73 m²),组间比较,差异无统计学意义($P = 0.674$)。颅脑损伤组中,8 例使用甘露醇脱水以减轻脑水肿症状;4 例并发尿崩症且使用醋酸去氨加压素片治疗。两组患者测 C_{min} 前 24 h 的液体负平衡量分别为 786.00 (64.25,1456.00) mL 和 -475.50 (-1240.00, 187.25) mL,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

颅脑损伤组患者给药方案,18 例为 0.6 g,2 例为 0.4 g,1 例为 0.3 g,均为 q12 h;其中 4 例(19.05%)初始 C_{min} 超标,3 例给予了减量,1 例维持原剂量且复测达标,另外 11 例初始 C_{min} 不达标的患者中,5 例因 C_{min} 低而增加剂量或频次,6 例维持原剂量方案且复测 $C_{min} > 2$ mg/L;6 例 C_{min} 达标者维持原剂量方案。非颅脑损伤组用药方案,38 例为 0.6 g,5 例为 0.4 g,1 例为 0.3 g,均为 q12 h;其中 10 例(22.73%)因初始 C_{min} 超标减量,1 例因 C_{min} 低而增加剂量。

2.3 C_{min} 与 CCr 的相关性

两组患者 LZD C_{min} 与用药前的 CCr 线性回归分析结果见图 3。颅脑损伤组无明显相关性($r = -0.358$, $P = 0.111$),非颅脑损伤组呈显著负相关($r = -0.313$, $P = 0.046$)。

表 1 两组患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups

临床特征		颅脑损伤组($n = 21$)	非颅脑损伤组($n = 44$)	$\chi^2 / Z / t$ 值	P 值
性别(男/女,例)		18/3	29/15	1.883	0.170
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]		69.00(49.00, 80.50)	77.00(67.25, 82.00)	-1.552	0.121
体质量($\bar{X} \pm s$, kg)		59.93 $\pm$ 13.82	59.48 $\pm$ 9.52	0.974	0.192
身高[$M(P_{25}, P_{75})$, cm]		170.00(166.00, 174.50)	169.50(160.00, 171.50)	-1.139	0.255
合并其他感染 [例(%)]	腹腔感染	2(9.52)	7(15.91)	0.098	0.754
	皮肤软组织感染	3(14.29)	5(11.36)	0.000	1.000
	感染性休克	2(9.52)	11(25.00)	1.271	0.260
	血流感染	4(19.05)	14(31.82)	0.608	0.436
	多重(≥ 2 个部位)感染	12(57.14)	30(68.18)	0.758	0.384
	呼吸衰竭	6(28.57)	19(43.18)	1.282	0.258
用药信息	多器官功能障碍综合征	2(9.52)	14(31.82)	2.701	0.100
	疗程[$M(P_{25}, P_{75})$, d]	11.00(7.00, 13.50)	10.00(7.00, 11.75)	-0.775	0.439
	初始日均剂量($\bar{X} \pm s$, mg/kg)	19.97 $\pm$ 5.91	19.71 $\pm$ 4.35	-0.200	0.842
	调整日均剂量($\bar{X} \pm s$, mg/kg)	21.52 $\pm$ 8.10	18.22 $\pm$ 5.37	-1.959	0.055
实验室指标基线值 [$M(P_{25}, P_{75}) / (\bar{X} \pm s)$]	合用其他抗菌药物[例(%)]	18(85.71)	35(79.55)	0.066	0.797
	白细胞计数($\times 10^9 / L$)	13.20(8.07, 19.62)	13.15(10.26, 15.73)	-0.196	0.844
	中性粒细胞计数($\times 10^9 / L$)	0.87(0.77, 0.91)	0.85(0.78, 0.91)	-0.203	0.839
	血红蛋白(g/L)	97.57 $\pm$ 17.30	94.23 $\pm$ 20.04	-0.656	0.514
	血小板计数($\times 10^9 / L$)	217.00(158.50, 330.50)	238.50(162.25, 315.75)	-0.372	0.710
	总胆红素($\mu\text{mol} / L$)	7.30(5.41, 12.48)	8.01(4.76, 11.38)	-0.477	0.633
	白蛋白(g/L)	32.35 $\pm$ 4.88	31.25 $\pm$ 4.57	-0.887	0.378
	丙氨酸氨基转移酶(U/L)	36.00(20.50, 47.50)	26.00(18.00, 35.00)	-1.600	0.110
肌酐($\mu\text{mol} / L$)		80.00(42.80, 161.00)	75.50(46.55, 132.75)	-0.358	0.721

表 2 两组患者病原学检出分布

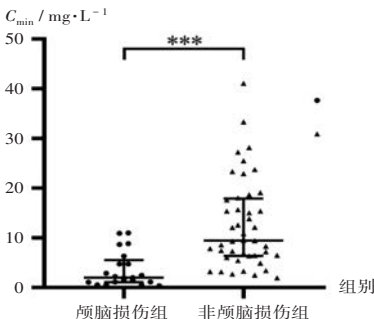
Tab. 2 Results of etiological detection in the two groups				
项目	颅脑损伤组 (n = 21)	非颅脑损伤组 (n = 44)	χ^2 / Fisher 值	P 值
病原菌分布[株(%)]			-	1.000
金黄色葡萄球菌	6(30.00)	10(27.03)		
凝固酶阴性葡萄球菌	5(25.00)	10(27.03)		
肠球菌	4(20.00)	9(24.32)		
革兰阳性杆菌	5(25.00)	8(21.62)		
革兰阳性菌 ≥ 2 个	4(19.05)	11(25.00)	0.047	0.828
革兰阴性菌	17(80.95)	27(61.36)	1.679	0.195
真菌	4(19.05)	11(25.00)	0.047	0.828
革兰阳性菌[例(%)]	15(71.43)	25(56.82)	1.282	0.258
革兰阳性菌(株)	20	37	-	-
标本来源[例(%)]			-	0.577
血液	4(20.00)	13(35.14)		
痰液	10(50.00)	14(37.84)		
尿液	3(15.00)	2(5.41)		
引流液	2(10.00)	5(13.51)		
其他标本	1(5.00)	3(8.11)		
MIC 分布[株(%)]			-	0.337
≤ 1 mg/L	7(35.00)	18(48.65)		
2 mg/L	12(60.00)	14(37.84)		
≥ 4 mg/L	1(5.00)	5(13.51)		

注：- 为采用 Fisher 精确检验。表 3 同。

Note: - indicates that the Fisher's precision test is adopted (for Tab. 2 - 3).

表 3 两组临床疗效及安全性评价

Tab. 3 Evaluation of clinical efficacy and safety in the two groups				
评价指标	颅脑损伤组	非颅脑损伤组	χ^2 / Fisher 值	P 值
革兰阳性菌清除[株(%)]	17(85.00)	33(89.19)	-	0.687
临床有效[例(%)]	13(86.67)	22(88.00)	-	1.000
28 d 生存[例(%)]	19(90.48)	40(90.91)	-	1.000
LIT 发生[例(%)]	0(0)	10(22.73)	4.030	0.045
严重 LIT 发生[例(%)]	0(0)	4(9.09)	-	0.296



注：***表示 $P < 0.01$ 。图 2 同。

图 1 两组患者初始利奈唑胺血药谷浓度分布

Note: *** refers to $P < 0.01$ (for Fig. 1 - 2).

Fig. 1 Distribution of initial linezolid C_{min} in the two groups

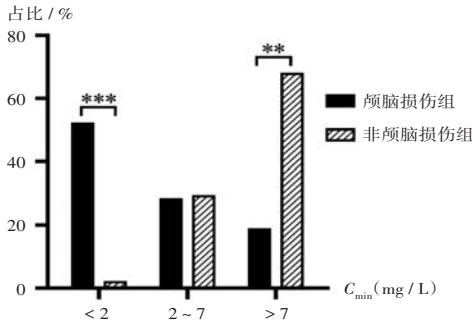
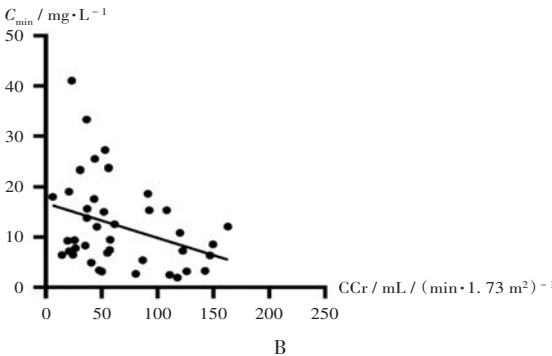
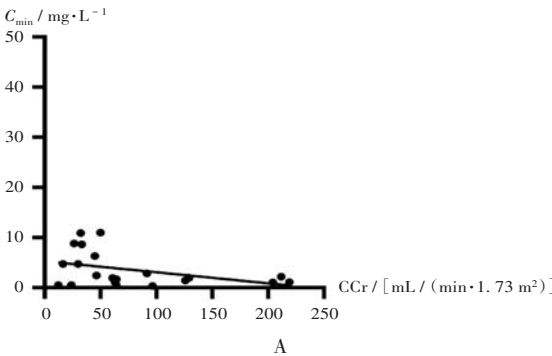


图 2 两组患者利奈唑胺初始血药谷浓度分布占比

Fig. 2 Percentage of initial linezolid C_{min} in the two groups



A. 颅脑损伤组 B. 非颅脑损伤组

图 3 利奈唑胺初始谷浓度与用药前肌酐清除率线性回归分析

A. Craniocerebral injury group B. Non - craniocerebral injury group

Fig. 3 Linear regression analysis between initial linezolid C_{min} and CCr before medication

3 讨论

LZD 的药动学研究表明,30% ~ 40% 的 LZD 经尿液排出,因此肾功能是导致 LZD C_{min} 差异的重要原因^[18]。本研究结果表明,颅脑损伤组患者 LZD 的 C_{min} 明显低于非颅脑损伤组,分析原因可能为:1) 颅脑损伤患者易产生脑水肿症状,有部分患者使用甘露醇脱水治疗,患者尿量明显增多,多数为负平衡状态,导致 LZD 排泄量增加;2) 尿崩症是以排泄异常大量稀释尿为特征的综合征,亦是颅脑损伤后的常见并发症。成人创伤性颅脑损伤后急性期,中枢性尿崩症的发病率因诊断标准、检查时间和颅脑损伤的严重程度而异,报告发病率为 3% ~ 26%^[13-14]。本研究中,两组患者测 LZD C_{min} 前 24 h 液体负平衡量颅脑损伤组高于非颅脑损伤组,颅脑损伤组

患者排出的LZD量也增加,从而导致颅脑损伤组LZD的 $C_{\min}$ 明显低于非颅脑损伤组。颅脑损伤组有部分患者增加了给药剂量或频次,也有些患者维持原剂量方案并复测 $C_{\min}$ 达标,可能是多次给药后达到了更高的稳态水平,总体临床疗效尚可。

有研究显示,与LZD治疗相关的LIT发病率为7.5%~64.7%^[19],远高于早期临床研究中报告的2.4%。LIT的暴露-反应关系研究表明,LZD的 $C_{\min}$ 高于7 mg/L或24 h内稳态血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{24})/MIC超过300时,LIT发生风险增加^[6,18-20]。KAZUAKI等^[19]通过群体药动学分析得出,LZD的 $C_{\min}$ 是血小板减少的重要预测因子,并通过Logit回归模型预测LZD以50%的概率引起LIT的 $C_{\min}$ 为8.2 mg/L。本研究中也发现,颅脑损伤组LIT发生率显著低于非颅脑损伤组,可能原因是颅脑损伤患者LZD的 $C_{\min}$ 较低。

近年来有文献报道,肾功能损伤患者LZD的 $C_{\min}$ 明显高于无肾功能损害患者^[21]。YASUHIRO等^[22]研究发现,肾功能不全患者服用LZD可能会达到较高的血药浓度和AUC,从而导致严重血小板减少和贫血。本研究中观察到非颅脑损伤组患者LZD的 $C_{\min}$ 与用药前CCr呈明显负相关,该结果与前述文献报道相似。但颅脑损伤组患者LZD初始 $C_{\min}$ 与CCr无明显相关性。可能与颅脑损伤组样本量较小有关,有待扩大样本量进行更详细的研究。也有研究显示,除肾功能外,还有较多其他疾病因素影响LZD的清除率,从而导致个体间 $C_{\min}$ 差异较大^[23]。

本研究具有回顾性设计固有的局限性,仅研究了PLT与LZD的 $C_{\min}$ 和CCr间的关系,未收集可降低PLT的混杂因素数据,如严重并发症、疾病严重程度评分、凝血功能指标等。因此,不能排除PLT受LZD的 $C_{\min}$ 和CCr以外因素影响的可能性。此外,本研究纳入患者较少,未来将以更大的样本量进一步验证。

综上所述,颅脑损伤患者LZD的 $C_{\min}$ 及LIT发生率低于非颅脑损伤患者。因此,接受LZD治疗的颅脑损伤患者应关注LZD的 $C_{\min}$ 和肾功能情况,并通过TDM调整给药剂量,在确保疗效的同时减少LIT的发生。

参考文献

- [1] 张溢华,邱俊,王昊,等. 338083例颅脑损伤流行病学特点分析[J]. 创伤外科杂志,2016,18(6):328-330.
- [2] 王雅萍,李立宏,高国栋. 利奈唑胺治疗脑出血后耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的疗效和安全性评价[J]. 中国药物与临床,2013,13(11):1462-1463.
- [3] HASHEMIAN SMR, FARHADI T, GANJPARGAR M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12:1759-1767.
- [4] BROWN NM, GOODMAN AL, HORNER C, et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK [J]. JAC Antimicrob Resist, 2021,3(1):dlaa114.
- [5] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(6):409-446.
- [6] ABDUL-AZIZ MH, ALFFENAR JWC, BASSETTI M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper [J]. Intensive Care Medicine, 2020, 46(6):1127-1153.
- [7] ALSULTAN A. Determining therapeutic trough ranges for linezolid [J]. Saudi Pharm J, 2019,27(8):1061-1063.
- [8] FANG J, CHEN C, WU Y, et al. Does the conventional dosage of linezolid necessitate therapeutic drug monitoring? — Experience from a prospective observational study [J]. Ann Transl Med, 2020,8(7):493.
- [9] DAI Y, JIANG S, CHEN X, et al. Analysis of the risk factors of linezolid-related haematological toxicity in Chinese patients [J]. J Clin Pharm Ther, 2021,46(3):807-813.
- [10] CHENG CN, WU CC, KUO CH, et al. Impact of high plasma concentrations of linezolid in Taiwanese adult patients — therapeutic drug monitoring in improving adverse drug reactions [J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(1 Pt 2): 466-475.
- [11] ALHARFI IM, STEWART TC, FOSTER J, et al. Central diabetes insipidus in pediatric severe traumatic brain injury [J]. Pediatr Crit Care Med, 2013,14(2):203-209.
- [12] GEMPELER A, ORREGO-GONZÁLEZ E, HERNÁNDEZ-CASANAS A, et al. Incidence and Effect of Diabetes Insipidus in the Acute Care of Patients with Severe Traumatic Brain Injury [J]. Neurocrit Care, 2020, 33(3):718-724.
- [13] TSAGARAKIS S, TZANELA M, DIMOPOULOU I. Diabetes insipidus, secondary hypoadrenalism and hypothyroidism after traumatic brain injury: clinical implications [J]. Pituitary, 2005,8(3-4):251-254.
- [14] AGHA A, THORNTON E, O'KELLY P, et al. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004,89(12):5987-5992.
- [15] 于翠香,王西艳.《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)》解读[J]. 中国医刊, 2021,56(9):951-953.
- [16] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则 [J]. 中国临床药理学杂志,2014,30(9): 844-856.
- [17] 全军重症医学专业委员会,中华医学会检验医学分会. 中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识 [J]. 解放军医学杂志,2020,45(5):457-474.
- [18] HITOSHI K, YASUHIRO T, CHIKA O, et al. Proposal of initial and maintenance dosing regimens with linezolid for renal impairment patients [J]. BMC Pharmacology and Toxicology, 2021,22(1):13.