

中图分类号: R95; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1006 - 4931(2026)09 - 0132 - 05  
doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2026.09.027



# 1 例慢性肾脏病 5 期透析患者利奈唑胺诱发 5 - 羟色胺综合征风险分析\*

李 蓉, 宋 泉, 张采琼, 兰晓玲, 白中平<sup>△</sup>

(云南省普洱市人民医院, 云南 普洱 665000)

**摘要:**目的 探讨慢性肾脏病(CKD)5期透析患者停用5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)帕罗西汀后使用利奈唑胺诱发5-羟色胺综合征(SS)的风险,为临床合理用药提供参考。方法 回顾性分析1例脑室-腹腔分流术后感染合并CKD 5期规律透析患者的临床资料,结合用药史、症状发生时间、药品不良反应(ADR)关联性评价及药代动力学特征,总结 ADR 发生机制,并从症状特征、停药反应规律及剂量风险角度区分利奈唑胺与头孢吡肟的中枢神经系统 ADR 差异。结果 该患者停用帕罗西汀 17 d 后使用利奈唑胺,24 h 内出现谵妄、意识障碍、心动过速等 SS 典型症状;停用利奈唑胺及头孢吡肟 5 d 后意识恢复。关联性评价结果显示,SS 与利奈唑胺“很可能”相关[诺氏(Naranjo's)评估量表评分为 5 分];头孢吡肟虽按透析状态调整了剂量(每次 1.0 g,每日 1 次),但因缺乏典型神经毒性表现,且停药反应不符合其特点,故关联性较低。SS 的发生机制与 CKD 5 期导致帕罗西汀残留、利奈唑胺清除延迟,二者叠加阻碍 5-羟色胺代谢相关。经调整治疗方案,患者康复出院。结论 CKD 5 期透析患者停用 SSRI 后使用利奈唑胺,常规 2 周停药间隔可能不足,需警惕药物残留及相互作用风险;同时应区分利奈唑胺与头孢吡肟的 ADR 差异,根据透析状态个体化调整剂量,并加强用药监护。

**关键词:** 5-羟色胺综合征;慢性肾脏病 5 期;血液透析;利奈唑胺;帕罗西汀;药品不良反应

## Risk Analysis of Linezolid - Induced 5 - Hydroxytryptamine Syndrome in a Dialysis Patient with Stage 5 Chronic Kidney Disease: A Case Report

LI Rong, SONG Gao, ZHANG Caiqiong, LAN Xiaoling, BAI Zhongping<sup>△</sup>  
(Pu'er People's Hospital, Pu'er, Yunnan 665000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the risk of 5 - hydroxytryptamine syndrome(SS) induced by linezolid in a dialysis patient with

\*基金项目:云南省普洱市科学技术局2024年第二批市级自筹经费科技项目[普科发[2025]15号]。

第一作者:李蓉,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)lirongzf@126.com。

<sup>△</sup>通信作者:白中平,男,哈尼族,大学本科,主管药师,研究方向为药事管理学,(电子信箱)704500324@126.com。

代谢相关脂肪性肝病的影响[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(6): 1321 - 1327.

[21] 王 艳, 涂振兴, 廖华萍, 等. 司美格鲁肽联合恩格列净与二甲双胍治疗初诊肥胖 2 型糖尿病患者的临床效果[J]. 临床合理用药, 2024, 17(27): 18 - 21.

[22] 李 婷, 孙 衍, 李 娜. 司美格鲁肽联合二甲双胍治疗超重 2 型糖尿病的临床效果[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024, 45(10): 923 - 927.

[23] 陈思银, 李新杰, 梅艳洁, 等. 司美格鲁肽治疗老年 2 型糖尿病的疗效分析[J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(9): 1021 - 1024.

[24] 杨 平, 毛晓明. 利拉鲁肽与甘精胰岛素对 2 型糖尿病患者血糖波动及血脂水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(10): 26 - 31.

[25] 王玉容, 冷晓晖. GLP-1RA 联合 ZOL 治疗老年 2 型糖尿病骨质疏松患者的临床研究[J]. 四川医学, 2024, 45(1): 40 - 44.

[26] 叶丽姿, 周圣明, 阳焕军. 达格列净联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病肾病的效果及安全性研究[J]. 中国医学创新, 2022, 19(32): 6 - 11.

[27] 陈雪辉, 尹清凤, 孟祥雨, 等. 胰岛素强化疗法序贯司美格鲁肽治疗肥胖中青年 T2DM 患者的临床疗效与安全性研究[J]. 海南医学, 2025, 36(8): 1098 - 1103.

[28] BATTELINO T, BERGENSTAL RM, RODRÍGUEZ A, et al. Efficacy of once - weekly tirzepatide versus once - daily insulin degludec on glycaemic control measured by continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes (SURPASS - 3 CGM): a substudy of the randomised, open - label, parallel - group, phase 3 SURPASS - 3 trial[J]. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2022, 10(6): 407 - 417.

[29] JENDLE J, TESTA MA, MARTIN S, et al. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes treated with glucagon - like peptide - 1 receptor agonist dulaglutide in combination with prandial insulin lispro: an AWARD - 4 substudy[J]. Diabetes Obesity Metabolism, 2016, 18(10): 999 - 1005.

[30] ZHANG S, ZHANG CY, CHEN JX, et al. Efficacy of polyethylene glycol loxelantide versus insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized, open - label, parallel - group trial [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1171399.

(收稿日期: 2025 - 08 - 06; 修回日期: 2026 - 01 - 22)

stage 5 chronic kidney disease (CKD) after discontinuation of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine, and to provide a reference for rational drug use. **Methods** The clinical data of one patient with post-ventriculoperitoneal shunt infection complicated by stage 5 CKD with regular dialysis were retrospectively analyzed. Based on the medication history, time of symptom onset, correlation assessment of adverse drug reactions (ADRs), and pharmacokinetic characteristics, the mechanism of the ADR was summarized. The differences in central nervous system ADRs induced by linezolid or cefepime were analyzed from the perspectives of symptom characteristics, pattern of withdrawal reactions, and dose-related risks. **Results** The patient received linezolid on the 17th day after discontinuation of paroxetine, and typical SS symptoms such as delirium, disturbance of consciousness, and tachycardia were occurred within 24 h. Consciousness recovered on the 5th day after discontinuation of both linezolid and cefepime. The correlation assessment result indicated that SS was probably related to linezolid (the Naranjo's Rating Scale score: five points). Although the dose of cefepime had been adjusted according to dialysis status (1.0 g, once daily), the correlation was considered low due to the absence of typical neurotoxic manifestations and the pattern of withdrawal reactions was inconsistent with cefepime-induced central neurotoxicity. The mechanism of SS was related to paroxetine residue and delayed clearance of linezolid induced by stage 5 CKD; the superposition of the two factors interfered with metabolism of 5-hydroxytryptamine. The patient recovered and was discharged after adjustment of the treatment regimen. **Conclusion** For dialysis patients with CKD stage 5 who take linezolid after discontinuing SSRI, the conventional interval of drug discontinuation (2 weeks) may be insufficient, and caution should be focused on drug residue and interaction risks. Meanwhile, it is necessary to distinguish the differences in ADRs induced by linezolid and cefepime, adjust the dosage according to the dialysis status, and strengthen medication monitoring.

**Key words:** 5-hydroxytryptamine syndrome; stage 5 chronic kidney disease; hemodialysis; linezolid; paroxetine; adverse drug reactions

利奈唑胺属噁唑烷酮类抗菌药物,对甲氧西林耐药葡萄球菌属、肠球菌属等耐药革兰阳性菌的抗菌活性良好,其与5-羟色胺能药物联用存在诱发5-羟色胺综合征(SS)的风险。5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)如帕罗西汀常用于治疗抑郁症,在慢性肾脏病(CKD)5期透析患者中,药物代谢清除能力显著受损,可能导致药物残留。虽然药品说明书建议使用利奈唑胺前需停用SSRI类药物至少2周(氟西汀需停用5周),但对于CKD 5期这类药物代谢清除能力显著受损的特殊人群,其相互作用风险及安全用药间隔仍需临床实践验证。本研究中报道了1例CKD 5期透析患者在停用帕罗西汀17 d后使用利奈唑胺诱发SS的病例,同时区分利奈唑胺与头孢吡肟的药品不良反应(ADR)差异,并结合药代动力学特点探讨其潜在发生机制,为特殊人群安全用药提供参考。现报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 病例介绍

患者,女,43岁,因“头痛6天,伴发热、腹泻、呕吐3天”于2024年10月26日收入我院神经外科。患者1个月前因脑积液在全身麻醉(简称全麻)下行侧脑室腹腔内分流术,术后4 d病情平稳,出院。6 d前无明显诱因出现头顶间断性搏动性头痛,程度剧烈;3 d前出现发热(最高体温39℃),伴腹泻、呕吐。既往史:CKD 5期(规律血液透析,每周3次,药物排泄完全依赖透析);高血压5年,规律服用硝苯地平控释片[每次30 mg,每日1次(qd)],酒石酸美托洛尔片[每次25 mg,每日2次(bid)],甲磺酸多沙唑嗪缓释片(每次4 mg, qd),血压控制稳定;2024年9月9日至10月25日,口服帕罗西汀片(每次10 mg, qd)

治疗抑郁症;无食物、药物过敏史,无烟酒嗜好。

入院体格检查示:体温38.5℃,脉搏114次/分,呼吸频率20次/分,血压158/100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),体质量指数(BMI)22.8 kg/m<sup>2</sup>。意识清楚,言语流利,颈强直可疑阳性,格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分为15分。双侧瞳孔等大等圆(直径约2 mm),对光反射减弱。四肢肌力5级,肌张力正常,生理反射存在,病理反射未引出。实验室指标检查示:白细胞计数(WBC)15.92×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞百分比(Neut%)92.2%,降钙素原(PCT)10.5 ng/mL, C反应蛋白(CRP)200 mg/L,肌酐(Cr)654 μmol/L。脑脊液(CSF)检查示:外观浑浊, WBC 2137.76×10<sup>6</sup>/L, Neut% 88.8%,葡萄糖(Glu)0.37 mmol/L,总蛋白(TP)1897 mg/L,氯离子(Cl<sup>-</sup>)108.7 mmol/L。影像学检查示:胸部及全腹计算机体层扫描(CT)示脑室-腹腔分流管位置正常,中腹部及导管入口处见条索影;膈下见游离气体,盆腔内少许积液,腹腔内未见明确腹膜炎征象。

入院诊断:脑室-腹腔分流术后感染;颅内积气;CKD 5期(规律透析);高血压3级(极高危)。

### 1.2 治疗经过

入院当日(10月26日)予头孢他啶[首剂量1.0 g,维持剂量0.5 g, qd, 静脉滴注(ivgtt)]联合万古霉素[每次1.0 g, 每4日1次(q4 d), ivgtt]抗感染,患者仍持续高热(38.5℃)伴头痛, CSF及实验室指标检查示感染控制不佳。

入院第7天(11月1日),经多学科会诊后调整治疗方案为美罗培南(每次0.5 g, qd, ivgtt)联合万古霉素(每次1.0 g, q4 d, ivgtt),感染仍未有效控制。

入院第18天(11月12日),结合患者透析依赖的肾功能状态及感染控制不佳的情况,调整治疗方案为头孢吡肟(每次1.0 g, qd, ivgtt, 按其透析排泄特点减量)联合利奈唑胺[每次0.3 g, 每12 h 1次(q12 h), ivgtt, 根据透析对药物清除的影响调整剂量]。用药24 h后,患者在血液透析时出现呕吐、大便失禁,意识清楚,但处于谵妄状态(无法交流、无法执行指令、无目的行走),心率120次/分,呼吸频率22次/分,血压145/95 mmHg,急诊颅脑CT排除出血或梗死。追问病史后确认已停用帕罗西汀17 d,结合症状及用药史,临床药师高度怀疑利奈唑胺与帕罗西汀相互作用诱发SS,同时不排除头孢吡肟中枢神经毒性,立即停用利奈唑胺及头孢吡肟,恢复美罗培南联合万古霉素治疗方案,予氟哌啶醇(2 mg, 肌肉注射)镇静。停药后第4天(11月16日),意识障碍加重至浅昏迷;停药后第6天(11月18日),意识恢复清楚,言语对答正常。

入院第29天(11月23日),脑脊液宏基因组二代测序(mNGS)回报金黄色葡萄球菌,结合药物敏感性试验结果调整为氨苄西林(每次2.0 g, q12 h, ivgtt)。经8周抗感染治疗,患者头痛完全缓解,CSF指标恢复正常。

入院第57天(12月21日),意识清楚,无感染征象,出院。

## 2 讨论

### 2.1 ADR 关联性评价

根据国家药品不良反应监测中心关联性评价标准,结合本例患者的用药史、症状特征及药物特性,对利奈唑胺与SS的关联性分析如下。1)时间关联性。患者停用帕罗西汀17 d后启用利奈唑胺,24 h内即出现谵妄、意识障碍、无目的行走等典型精神症状,伴心动过速、血压轻度升高、呕吐等自主神经功能异常,符合SS的临床表现,ADR发生时间与用药时间具有时间关联性。2)文献与药品说明书支持。检索利奈唑胺药品说明书及相关文献<sup>[1]</sup>,利奈唑胺具有单胺氧化酶A(MAO-A)抑制作用,可引发谵妄、意识障碍等精神症状,且与5-羟色胺能药物(如帕罗西汀)联用或存在药物残留时,诱发SS的风险显著升高。3)停药后反应关联性。患者出现症状后,同时停用利奈唑胺与头孢吡肟,停药4 d内意识障碍短暂加重,停药6 d后症状逐渐好转。透析患者利奈唑胺的半衰期显著延长,MAO-A抑制效应及与帕罗西汀的残留叠加作用需更长时间消除,临床研究显示此类SS症状缓解需1~5 d<sup>[2]</sup>;而头孢吡肟中枢神经毒性的典型规律为“用药后2~5 d发生,停药后1~3 d快速缓解”<sup>[3-5]</sup>,本例患者停药后症状不但未按此规律缓解,反而出现短暂加重,与头孢吡肟中枢神经毒性的停药反应特征相悖,进一步提示利奈唑胺与SS的关联

性更密切。4)排除其他因素干扰。首先,急诊颅脑CT排除脑出血、脑梗死等脑部器质性病变,临床评估显示感染未进展,可排除原发疾病加重导致神经症状的可能;其次,患者联用的头孢吡肟虽有中枢神经毒性风险(发生率33.1%),但已根据透析状态调整剂量(每次1.0 g, qd),远低于诱发神经毒性的高危剂量(4~6 g/d),且未出现头孢吡肟诱发的嗜睡、肌阵挛、癫痫发作等典型表现<sup>[3-6]</sup>。患者前期使用头孢他啶(神经毒性发生率为19.6%)<sup>[3]</sup>时未出现中枢神经ADR,进一步排除了头孢类药物为主要诱因。尽管患者因脑室-腹腔分流术后感染存在血脑屏障破坏,可能增加药物中枢蓄积风险,但头孢吡肟已按透析剂量调整,且无典型毒性症状,结合停药后的反应规律,可排除血脑屏障破坏导致头孢吡肟毒性的可能。可见,患者出现SS与利奈唑胺的关联性评价为“很可能”。诺氏(Naranjo's)评估量表<sup>[7]</sup>评分为5分(5~8分为很可能有关),从量化角度进一步证实利奈唑胺是诱发SS的主要原因。

### 2.2 利奈唑胺的药理学特性与SS的关联机制

利奈唑胺通过抑制细菌蛋白质合成发挥抗菌作用,是治疗耐药革兰阳性菌感染的重要药物<sup>[8-9]</sup>。其血浆蛋白结合率约为31%,表观分布容积为30~50 L,可广泛且较稳定地分布于骨、肺泡、CSF等组织中,约有30%以原型经肾排泄,65%通过非肾途径清除,消除半衰期约4 h<sup>[10]</sup>。常见ADR为血液系统毒性(53.62%),临床表现为血小板减少、全血细胞减少等<sup>[11-12]</sup>,罕见ADR包括肝毒性、横纹肌溶解、低血糖、抗利尿激素分泌失调综合征等<sup>[13]</sup>。美国食品和药物管理局(FDA)已于2011年发布安全警示,明确利奈唑胺与5-羟色胺能药物联用可致严重中枢神经系统反应<sup>[1]</sup>。一项纳入2 200例药物相关性SS患者的回顾性研究显示,利奈唑胺相关SS约占药物性SS的1.3%<sup>[14]</sup>,其与5-羟色胺能药物联用的风险为0.2%~1.0%,且高剂量的风险显著增加<sup>[15-17]</sup>,症状多在用药后24 h至3周出现,停药后1~5 d缓解<sup>[2]</sup>。

SS又称血清素综合征,是因药物或药物间相互作用致中枢及外周神经系统细胞突触间隙中5-羟色胺递质蓄积过多而引起的临床综合征,临床主要表现为精神状态改变(如焦虑、激越、谵妄),自主神经系统过度活跃(如高热、心动过速、高血压),以及神经肌肉异常(如肌强直、震颤、肌阵挛、反射亢进等)。目前尚无针对SS的治疗指南,以立即停用可疑药物及对症支持治疗为主。

### 2.3 本例SS发生的特殊原因分析

药品说明书建议,对于长期服用SSRI类药物(如帕罗西汀)或近期有该类药物治疗史的患者,需停用SSRI

至少2周后再使用利奈唑胺。但该常规2周停药间隔标准的制定,是以肾功能正常人群的帕罗西汀药代动力学特征为核心依据。对于CKD 5期透析患者,帕罗西汀的代谢途径与排泄特征发生显著改变,可能导致常规2周停药间隔不足,具体分析如下。1)帕罗西汀在透析患者中的残留效应。帕罗西汀主要经肝脏细胞色素2D6(CYP2D6)酶代谢,生成葡萄糖醛酸结合物、硫酸盐结合物等无显著药理活性的极性共轭代谢产物;约有64%的药物(含98%以上代谢产物、2%原型药物)经尿液排泄,清除半衰期为21~24 h,经5个半衰期(4.2~5.0 d)即可基本清除,故2周停药间隔足以避免药物残留。但本例CKD 5期规律透析(每周透析3次,药物排泄依赖透析)患者的肾功能严重减退,不仅导致帕罗西汀原型药物的非透析清除能力下降,且其主要代谢产物需依赖肾脏排泄,而透析患者仅能通过每周3次的血液透析部分清除药物及代谢产物,非透析时段代谢产物持续在体内蓄积,打破了“代谢产物-原型药物”的动态平衡,导致原型药物在中枢神经系统突触间隙持续发挥5-羟色胺再摄取抑制作用。即使停用帕罗西汀17 d(超常规2周间隔),体内仍残留具有活性的原型药物,为后续使用利奈唑胺诱发SS埋下基础。2)利奈唑胺在透析患者中的药代动力学改变。尽管药品说明书提示无需对肾功能不全患者调整剂量,但多项研究证实,此类患者更易发生利奈唑胺及其代谢物蓄积,蓄积程度与肾功能损害严重性呈正相关,ADR发生率显著高于普通人群<sup>[18-20]</sup>。本例患者虽已将利奈唑胺剂量从常规每次0.6 g,q12 h减至每次0.3 g,q12 h,但在严重肾功能不全及血液透析影响下,药物暴露量仍可能高于安全阈值;同时,利奈唑胺的MAO-A抑制作用会进一步阻碍5-羟色胺代谢,为SS的发生奠定基础。3)药物相互作用的叠加效应。利奈唑胺的MAO-A抑制效应与帕罗西汀残留的5-羟色胺再摄取抑制效应在患者体内形成叠加,前者减少5-羟色胺代谢,后者减少5-羟色胺再摄取,双重作用导致脑内5-羟色胺浓度异常升高,超出突触间隙的正常调节能力,最终诱发SS。4)其他药物的潜在叠加影响。患者联用的头孢吡肟时,虽按透析状态调整剂量,但其潜在的中枢毒性可能对精神症状存在轻微叠加影响,根据关联性分析,并非SS发生的主要原因。

#### 2.4 临床警示

本研究结果可警示临床,对于CKD 4-5期及透析患者,停用SSRI后使用利奈唑胺,常规的2周停药间隔可能不足,此类患者药代动力学发生显著改变,需高度警惕药物残留效应及相互作用风险。使用利奈唑胺时应严格根据肌酐清除率(非透析患者)或透析状态(透析患者)个体化调整剂量,用药前需详细询问SSRI用药

史,用药期间密切监测精神症状(如谵妄、意识障碍)及自主神经功能(如心率、血压),一旦怀疑SS,立即停用利奈唑胺及可疑5-羟色胺能药物,并给予对症支持治疗,以确保用药安全。目前针对CKD及透析患者SSRI与利奈唑胺的药代动力学相互作用研究仍较少,未来需开展多中心、大样本研究,明确此类人群的安全用药间隔与剂量调整策略,为循证用药提供依据。

#### 参考文献

- [1] U. S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication : Updated information about the drug interaction between linezolid ( Zyvox ) and serotonergic psychiatric medications [EB / OL]. (2021 - 11 - 12) [2025 - 08 - 18]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-updated-information-about-drug-interaction-between-linezolid-zyvox-and>.
- [2] RAMSEY TD, LAU TT, ENSOM MH. Serotonergic and adrenergic drug interactions associated with linezolid: a critical review and practical management approach [J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47(4):543 - 560.
- [3] LACROIX C, KHELOUFI F, MONTASTRUC F, et al. Serious central nervous system side effects of cephalosporins: A national analysis of serious reports registered in the French Pharmacovigilance Database [J]. *J Neurol Sci*, 2019, 398:196 - 201.
- [4] MAAN G, KEITOKU K, KIMURA N, et al. Cefepime - induced neurotoxicity: systematic review [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(11):2908 - 2921.
- [5] AJIBOLA O, AREMU TO, DADA SO, et al. The Trend of Cefepime - Induced Neurotoxicity: A Systematic Review [J]. *Cureus*, 2023, 15(6):e40980.
- [6] 韦 凤, 胡 稀, 陈剑波, 等. 65例头孢吡肟致中枢神经系统损害文献分析 [J]. *中国药物应用与监测*, 2013, 10(3):150 - 153.
- [7] 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.
- [8] STEVENS DL, MA Y, SALMI DB, et al. Impact of antibiotics on expression of virulence - associated exotoxin genes in methicillin - sensitive and methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *J Infect Dis*, 2007, 195(2):202 - 211.
- [9] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版) [M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:54 - 55.
- [10] STALKER DJ, JUNGBLUTH GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(13):1129 - 1140.
- [11] 常苗苗, 赵冠人. 利奈唑胺致药品不良反应文献分析 [J]. *中国药物应用与监测*, 2021, 18(5):326 - 329.
- [12] SONG WJ, QIJJ, FAN SQ, et al. Neonatal Cardiac and Respiratory Arrest During Linezolid Therapy: A Case Report [J]. *Cureus*, 2024, 16(9):e69480.
- [13] DOUROS A, GRABOWSKI K, STAHLMANN R. Drug - drug