

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.10.052

◇药品不良反应◇

## 利奈唑胺致重症肺部感染病人血小板减少的危险因素分析

刘晓慧<sup>1</sup>, 张赞玲<sup>2</sup>, 袁雪峰<sup>1</sup>, 汤渝玲<sup>1</sup>, 何鸽飞<sup>1</sup>, 张顺芝<sup>1</sup>, 李燕飞<sup>1</sup>作者单位:<sup>1</sup>长沙市第一医院药剂科, 湖南 长沙 410005; <sup>2</sup>中南大学湘雅医院药学部, 湖南 长沙 410008

基金项目: 湖南省卫生健康委员会科研计划课题项目(20180571)

**摘要:**目的 探讨重症肺部感染病人接受利奈唑胺治疗引起血小板减少症的危险因素。方法 采用回顾性研究, 收集2016年1月1日至2017年12月31日长沙市第一医院诊断为重症肺部感染接受利奈唑胺治疗的全部住院病人的资料, 比较发生血小板减少组与未发生组差异, 运用logistic单因素和多因素回归分析血小板降低的危险因素。结果 173例病人(男性138例, 女性35例)纳入研究, 53例病人(30.6%)发生血小板减少症。logistic模型分析显示, 用药时间( $OR = 1.12$ ;  $95\%CI: 1.05 \sim 1.20$ ;  $P < 0.05$ )是重症肺部感染病人使用利奈唑胺发生血小板减少症的独立危险因素, 用药前血小板值( $OR = 0.99$ ;  $95\%CI: 0.98 \sim 0.99$ ;  $P < 0.05$ )、用药前白蛋白( $OR = 0.84$ ;  $95\%CI: 0.77 \sim 0.93$ ;  $P < 0.05$ )是发生血小板减少症的独立保护因素。结论 利奈唑胺用药时间与重症肺部感染病人血小板减少密切相关, 病人用药前白蛋白水平、血小板水平影响血小板减少症发生。

**关键词:** 血小板减少; 呼吸道感染; 横断面研究; 利奈唑胺; logistic模型

## Risk factors of thrombocytopenia induced by linezolid in severe pulmonary infection

LIU Xiaohui<sup>1</sup>, ZHANG Zanling<sup>2</sup>, Yuan Xuefeng<sup>1</sup>, TANG Yuling<sup>1</sup>, HE Gefei<sup>1</sup>, ZHANG Shunzhi<sup>1</sup>, LI Yanfei<sup>1</sup>

Author Affiliations: <sup>1</sup>Department of Pharmacy, The First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410005, China; <sup>2</sup>Department of Pharmacy, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors of thrombocytopenia in patients with severe pulmonary infection treated with linezolid. **Methods** A retrospective study was conducted to collect data from all hospitalized patients who were diagnosed with severe pulmonary infection and treated with linezolid in The First Hospital of Changsha from January 1, 2016 to December 31, 2017. The differences were compared between the two groups with thrombocytopenia and without thrombocytopenia. The risk factors of thrombocytopenia were analyzed by logistic regression analysis. **Results** 173 patients (138 males and 35 females) were included in the study. 53 patients (30.6%) developed thrombocytopenia. Logistic model analysis showed that time of medication ( $OR = 1.12$ ;  $95\%CI: 1.051-1.20$ ;  $P < 0.05$ ) was risk factors for thrombocytopenia in patients with severe pulmonary infection treated with linezolid. The platelet value ( $OR = 0.99$ ;  $95\%CI: 0.98-0.99$ ;  $P < 0.05$ ) and albumin concentration before treatment ( $OR = 0.84$ ;  $95\%CI: 0.771-0.93$ ;  $P < 0.05$ ) were known as protective factors for thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. **Conclusion** Medication time, albumin concentration and platelet value before treatment are associated with linezolid-induced thrombocytopenia in severe pulmonary infection.

**Key words:** Thrombocytopenia; Respiratory tract infections; Cross-sectional studies; Linezolid; Logistic model

近年来, 在临床危重症病人感染救治过程中, 对于耐药革兰阳性菌如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的治疗, 临床一线治疗药物有糖肽类药物万古霉素、替考拉宁。但是, 由于万古霉素组织穿透力不佳, 有耳、肾毒性等毒副作用, 而替考拉宁起效较慢, 使该类药物治疗重症肺部感染时受到限制。利奈唑胺作为一种新型的全合成的噁唑烷酮类抗菌药物, 肺组织浓度高, 主要经肝脏代谢, 可用于肾

功能不全的病人, 可用于治疗耐药革兰阳性球菌如肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等引起的重症肺部感染<sup>[1-2]</sup>。利奈唑胺使用过程中可能出现血液系统的不良反应如血小板减少、贫血等, 骨髓抑制发生率5%~10%<sup>[1]</sup>, 由于该不良反应比较严重, 如何早期识别影响因素, 引起了广大医生、药师的关注。目前国内外研究中关于利奈唑胺致血小板减少的影响因素研究结果主要集中在年龄、基线

血小板水平、白蛋白、肌酐清除率等临床检验指标<sup>[3-15]</sup>,并未对某一项影响因素进行深入探讨。本文回顾性调查分析了173例使用利奈唑胺治疗重症肺部感染的病人资料,探讨发生血小板减少症的各项影响因素,并对血小板减少症发生的风险进行预测。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采用回顾性横断面研究,收集2016年1月1日至2017年12月31日入住长沙市第一医院诊断为重症肺部感染接受利奈唑胺治疗的全部住院病人资料。

纳入标准:诊断重症肺部感染接受利奈唑胺注射液(辉瑞制药有限公司,生产批号15A09U18、15A17U34、15B23U22等;规格:0.6 g:300 mL)、片剂(辉瑞制药有限公司,生产批号R35957, S12248, S25646等;规格:0.6 g)及序贯治疗的全部住院病人。排除标准:年龄<12岁;合并血液系统疾病(如白血病、骨髓瘤、骨髓抑制等)、风湿系统疾病(系统性红斑狼疮)、肝母细胞瘤、急性重症胰腺炎;接受化疗或服用抗血小板药物;用药前血小板计数<100×10<sup>9</sup>/L,用药持续时间<72 h,或无用药前血小板值,或<3个血小板值检测点。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》的相关要求。

**1.2 血小板减少评价** 血小板减少症定义为血小板计数下降≥25%,并且最终计数<100×10<sup>9</sup>/L。

血小板下降分度标准:按照WHO“化疗急性和亚急性毒副反应表现和分度标准”,将血小板下降的程度分为五度,0度:≥100×10<sup>9</sup>/L;Ⅰ度:(75~99)×10<sup>9</sup>/L;Ⅱ度:(50~74)×10<sup>9</sup>/L;Ⅲ度:(26~49)×10<sup>9</sup>/L;Ⅳ度≤25×10<sup>9</sup>/L<sup>[2]</sup>。

**1.3 方法** 将病人的一般资料、临床特征和临床结局等数据,录入Excel表,进行信息整理。通过医院信息系统,收集纳入研究对象的一般资料(性别、年龄、体质量),诊断信息(感染诊断、合并其他感染部位、基础疾病),用药情况(药品名称、规格、用药方法、用药时间、合并用药情况),用药前血常规血细胞计数、肝功能[总蛋白、白蛋白、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素等],肾功能(血清肌酐值,血清肌酐清除率)等。

**1.4 统计学方法** 应用SPSS 13.0软件对数据进行统计学分析,计量资料采用成组 $t$ 检验或Mann-Whitney  $U$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验或秩和检验。采用logistic单因素和多因素回归分析各变量对血小板减少症的影响。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 病例资料情况** 本研究共收集病例数据资料

277例,按纳入、排除标准收集有效病例173例,其中男性138(79.8%)例,女性35(20.2%)例,年龄(52.95±21.08)岁,范围为26~93岁,用药方案均为0.6 g,每12小时1次给药,用药时间(10.68±6.25)d,范围为3~30 d。

**2.2 血小板减少症发生率** 使用利奈唑胺致相关性血小板减少症的有53例(30.6%),均发生在用药过程中,有21例病人(39.6%)发生了Ⅲ度和Ⅳ度血小板下降。42例病人发生血小板减少后进行了停药处理,有37例恢复正常,停药恢复时间为2~15 d。17例病人发生血小板减少后给予了重组人白细胞介素-11、输注血小板治疗。16例(30.2%)病人至出院血小板值未恢复正常。

## 2.3 危险因素分析

**2.3.1 血小板减少症发生组与未发生组病人的主要观察指标比较** 比较发生血小板减少症和未发生组病人的13项基础信息、临床相关指标,结果显示年龄、用药时间、用药前血小板值、总蛋白、白蛋白、AST等6项指标差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 应用利奈唑胺治疗重症肺部感染病人血小板减少症发生组与未发生组主要观察指标比较

| 观察指标                                                 | 未发生组<br>( $n=120$ )      | 发生组<br>( $n=53$ )      | $t(\chi^2)$<br>[ $U_c$ ] | $P$ 值 |
|------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|-------|
| 性别/例                                                 |                          |                        | (0.09)                   | 0.77  |
| 男                                                    | 95                       | 43                     |                          |       |
| 女                                                    | 25                       | 10                     |                          |       |
| 年龄/[岁, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                         | 45.5(33, 68.75)          | 60(35, 82)             | [2.17]                   | 0.03  |
| 体质量/(kg, $\bar{x} \pm s$ )                           | 58.00±10.31              | 57.12±8.56             | 0.55                     | 0.59  |
| 用药时间/<br>[d, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                   | 8(5, 13)                 | 12(8, 12)              | [3.29]                   | 0.00  |
| 血小板值/<br>[×10 <sup>9</sup> /L, $M(P_{25}, P_{75})$ ] | 224.5<br>(175.5, 301.25) | 157<br>(121, 198)      | [5.17]                   | 0.00  |
| 总蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )                          | 60.51±9.75               | 54.35±8.62             | 3.96                     | 0.00  |
| 血清白蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )                        | 30.82±5.00               | 26.94±3.70             | 5.06                     | 0.00  |
| 丙氨酸氨基转移酶/<br>[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]             | 30.05<br>(18.48, 50.23)  | 29.2<br>(18.25, 57.15) | [0.39]                   | 0.70  |
| 天冬氨酸氨基转移酶/<br>[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]            | 33.75<br>(18.3, 63.65)   | 47.6<br>(30.1, 80.0)   | [2.22]                   | 0.03  |
| 总胆红素/<br>[μmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]              | 10.35<br>(6.5, 17.07)    | 11.6<br>(6.2, 19.85)   | [0.37]                   | 0.60  |
| 肌酐清除率/<br>[mL/min, $M(P_{25}, P_{75})$ ]             | 77.7<br>(56.8, 178.45)   | 89.6<br>(51.9, 192.25) | [0.11]                   | 0.91  |
| 合并基础疾病/例                                             |                          |                        | (0.28)                   | 0.60  |
| 3种及以下                                                | 55                       | 22                     |                          |       |
| 3种以上                                                 | 65                       | 31                     |                          |       |
| 合并使用药物情况/例                                           |                          |                        | (0.88)                   | 0.35  |
| 5种及以下                                                | 28                       | 9                      |                          |       |
| 5种以上                                                 | 92                       | 44                     |                          |       |

**2.3.2 logistic 回归分析** 采用 logistic 回归方法, 分别进行表 1 所涉各指标对血小板减少症的影响分析, 结果列于表 2。

(1) 单因素分析: 显示用药时间、用药前血小板值、总蛋白、白蛋白 4 项对发生血小板减少症的影响差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

(2) 多因素分析 (多因素 logistic 回归): 采用逐步引入法, 回归方程纳入水准为 0.05, 剔除水准为 0.10, 结果显示, 用药时间是重症肺部感染病人使用利奈唑胺发生血小板减少症的独立危险因素 ( $OR = 1.12$ ;  $95\%CI: 1.05 \sim 1.20$ ;  $P < 0.05$ ), 用药前血小板值 ( $OR = 0.99$ ;  $95\%CI: 0.98 \sim 0.99$ ;  $P < 0.05$ )、用药前白蛋白 ( $OR = 0.84$ ;  $95\%CI: 0.77 \sim 0.93$ ;  $P < 0.05$ ) 是发生血小板减少症的独立保护因素, 结果见表 2。

**表 2** 应用利奈唑胺治疗重症肺部感染病人与血小板减少症相关的影响因素分析

| 指标     | 单因素分析 |           |      | 多因素分析 |           |      |
|--------|-------|-----------|------|-------|-----------|------|
|        | OR 值  | 95%CI     | P 值  | OR 值  | 95%CI     | P 值  |
| 年龄     | 1.02  | 1.00~1.03 | 0.28 |       |           |      |
| 性别     | 1.13  | 0.5~2.56  | 0.77 |       |           |      |
| 体质量    | 0.99  | 0.96~1.02 | 0.58 |       |           |      |
| 用药方式   | 1.02  | 0.58~1.77 | 0.96 |       |           |      |
| 用药时间   | 1.08  | 1.03~1.14 | 0.00 | 1.12  | 1.05~1.20 | 0.00 |
| 合并用药   | 1.03  | 0.94~1.13 | 0.55 |       |           |      |
| 血红蛋白   | 0.99  | 0.98~1.00 | 0.31 |       |           |      |
| 血小板值   | 0.99  | 0.98~0.99 | 0.00 | 0.99  | 0.98~0.99 | 0.00 |
| 红细胞值   | 0.86  | 0.57~1.30 | 0.47 |       |           |      |
| 血清总蛋白  | 0.93  | 0.89~0.96 | 0.00 |       |           |      |
| 血清白蛋白  | 2.04  | 0.72~5.73 | 0.00 | 0.84  | 0.77~0.93 | 0.00 |
| 血清球蛋白  | 0.96  | 0.92~1.00 | 0.08 |       |           |      |
| 谷丙转氨酶  | 1.00  | 0.99~1.00 | 0.39 |       |           |      |
| 谷草转氨酶  | 1.00  | 0.99~1.00 | 0.15 |       |           |      |
| 总胆红素   | 1.00  | 0.98~1.01 | 0.96 |       |           |      |
| 直接胆红素  | 1.00  | 0.98~1.01 | 0.62 |       |           |      |
| 肌酐清除率  | 1.00  | 0.99~1.00 | 0.30 |       |           |      |
| 合并基础疾病 | 1.16  | 0.96~1.39 | 0.12 |       |           |      |

**2.4 亚组分析** 将多因素分析中呈现显著的 3 个指标 (用药时间、用药前白蛋白、血小板值) 再次进行比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 详见表 3, 其中发生组多发生于用药时间  $\geq 10$  d, 用药前白蛋白值  $< 30$  g/L, 用药前血小板值  $100 \times 10^9/L \sim 200 \times 10^9/L$ 。此结果再次佐证了影响因素分析的结果。

### 3 讨论

**3.1 发生机制与发生率** 利奈唑胺是噁唑烷酮类抗菌药物, 在治疗重症耐药革兰阳性球菌所致肺部感染中发挥了重要的作用。但是, 使用中可能引起

**表 3** 应用利奈唑胺治疗重症肺部感染病人血小板减少症发生组与未发生组用药时间、白蛋白、血小板比较/例

| 组别            | 例数  | 用药时间        |                | 白蛋白值          |                  | 血小板值/( $\times 10^9/L$ ) |         |         |
|---------------|-----|-------------|----------------|---------------|------------------|--------------------------|---------|---------|
|               |     | $< 10$<br>d | $\geq 10$<br>d | $< 30$<br>g/L | $\geq 30$<br>g/L | 100~200                  | 200~300 | $> 300$ |
| 未发生组          | 120 | 78          | 42             | 53            | 67               | 48                       | 42      | 30      |
| 发生组           | 53  | 20          | 33             | 44            | 9                | 41                       | 7       | 5       |
| $\chi^2(Z)$ 值 |     | 11.13       |                | 22.53         |                  | (4.29)                   |         |         |
| P 值           |     | 0.000       |                | 0.000         |                  | 0.000                    |         |         |

血小板减少、贫血等血液系统不良反应, 其发生机制仍有待研究, 主要有非免疫介导如骨髓抑制、抑制成熟巨核细胞的血小板释放、氧化应激刺激血小板消除; 免疫介导增加血小板消除<sup>[16]</sup>。本组病例统计, 利奈唑胺治疗重症肺部感染时发生血小板减少症的发生率为 30.6%, 其中 3.77% 人发生严重血小板减少需要输血。利奈唑胺相关性血小板减少症的报道因人群和样本量差异, 其发生率从 13.7% ~ 48.75% 各异<sup>[3-12]</sup>。而利奈唑胺说明书所报道的 III 期临床研究结果, 其出现明显血小板减少 (定义为低于正常值或基础值的 75%) 仅为 2.4% (0.3% ~ 10.0%)<sup>[3]</sup>。这类差异考虑受到样本量、纳入人群病情严重程度等不确定因素以及对发生血小板减少症定义的不同相关。

**3.2 危险因素** 本研究发现, 重症肺部感染病人使用利奈唑胺是否发生血小板减少, 比较年龄、用药时间、用药前血小板值、白蛋白、AST 均差异有统计学意义。多因素分析提示用药时间是重症肺部感染病人使用利奈唑胺发生血小板减少症的独立危险因素。发生组与非发生组在用药时间是否大于 10 d 存在差异, 关于利奈唑胺何时易出现血小板减少, 说明书中指出治疗  $> 28$  d 时出现贫血的病人百分比为 12.3%, 有研究显示, 利奈唑胺的使用时间  $> 10 \sim 14$  d 可增加发生血小板减少的风险<sup>[5-6]</sup>。因此, 我们认为, 在应用利奈唑胺时间超过 10 d 以上的病人应加强血小板计数监测。

本研究经过多因素回归分析提示用药前白蛋白、用药前血小板值是发生血小板减少症的独立保护因素。陈超等<sup>[3]</sup>通过研究认为白蛋白水平与发生血小板减少免疫介导机制有关, 基础血小板值与利奈唑胺致血小板减少相关, 国内外已有大量文献报道证实这一点<sup>[3-13]</sup>。因此, 我们建议在应用利奈唑胺期间对于合并低蛋白血症病人、存在血液系统疾病如贫血、白血病、骨髓瘤、骨髓抑制等, 合并应用对血小板计数或功能产生不良影响、能导致骨髓抑

制的其他药物时应加强血小板计数监测,谨慎用药。

利奈唑胺说明书指出,肾功能不全、轻至中度肝功能不全病人无需调整剂量。本研究中,年龄、AST在应用利奈唑胺后发生血小板减少的比较差异有统计学意义,但是logistic回归分析并未提示差异有统计学意义。有文献表明老年病人由于组织器官功能退化,易产生蓄积毒性,机体代谢速度减慢,应用利奈唑胺后血小板减少的发生率升高<sup>[7-8]</sup>。已有研究指出肝功能ALT、AST、总胆红素基线水平与发生血小板减少相关<sup>[3-4,8]</sup>。本研究使用Cockcroft-Gault公式计算肌酐清除率,作为评估病人肾功能的观察指标,该因素经统计差异无统计学意义,但已有研究认为肾功能对利奈唑胺所致血小板减少发生率有一定影响,特别是肌酐清除率 $\leq 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时<sup>[3,5-6,8,13-15]</sup>。因此,我们认为对于中重度肝肾功能不全的病人、老年人可加强监测。

**3.3 防治措施** 综合说明书、文献与本研究结果,接受利奈唑胺治疗的病人应在用药期间每周、停药后7 d内进行血常规监测,密切关注血红蛋白水平、白细胞计数和血小板计数变化。特别是用药前已有贫血、粒细胞减少、血小板减少、骨髓抑制、低蛋白血症,严重肝、肾功能不全,接受治疗10~14 d以上,合并应用其他可降低血红蛋白水平、抑制白细胞计数、对血小板计数或功能产生不良影响、能导致骨髓抑制的药物的病人。对发生骨髓抑制的病人应考虑停用利奈唑胺治疗,有报道称,可通过予静脉用人免疫球蛋白治疗免疫介导的血细胞减少症<sup>[17]</sup>。

综上所述,本研究中利奈唑胺相关血小板减少的发生率高于说明书刊载数据,对于用药时间长、低蛋白血症、用药前血小板值低的病人,在用药期间、之后7 d建议监测血常规,关注血小板等计数变化。本研究因受到样本量、入排标准、病情严重程度等不确定因素影响,结果与国内外研究并不一致,利奈唑胺相关血小板减少的机制、影响因素、治疗措施,仍有待进一步的研究证实。高浓度时利奈唑胺的肾清除率和非肾清除率降低,亦为下一步做血药浓度监测来预测风险提供了依据。

## 参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌肺炎诊治与预防专家共识[J].中国医学前沿杂志(电子版),2013,5(1):45-50.DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.10.007.
- [2] 肖光荣,王鹤定,毛宜虎,等.肺部感染病原菌分布及耐药性分析[J].安徽医药,2018,22(2):331-334.
- [3] 陈超,郭代红,曹秀堂,等.住院患者使用利奈唑胺致相关性血小板减少症的危险因素分析[J].中国药物警戒,2012,9(2):71-76.
- [4] 董海燕,邹雅敏,董亚琳,等.Logistic模型和ROC曲线对利奈唑胺致血小板减少症的预测分析[J].中国医院药学杂志,2013,33(22):1827-1831.
- [5] 梁军.利奈唑胺致血小板减少症危险因素分析[J].解放军医药杂志,2015,27(6):73-75.
- [6] 陈璋璋,吕迁洲.利奈唑胺相关血小板减少的危险因素分析[J].药物不良反应杂志,2012,14(4):218-223.
- [7] 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].Pakistan Journal of Medical Sciences, 2013, 29(3):837-842.
- [8] 毛小红,方洁.利奈唑胺致血小板减少的危险因素分析[J].中国临床药学杂志,2014,23(4):222-225.
- [9] 刘晓,梁雁,李静姿,等.利奈唑胺相关血小板减少症及其影响因素分析[J].中国新药杂志,2013,22(10):1222-1227.
- [10] 李佳,范玉华,廖丽雯等.成人危重症患者利奈唑胺相关性血小板减少症的危险因素分析[J].中国医院药学杂志,2016,36(9):743-747.
- [11] 洪明,郭宽鹏,张林.利奈唑胺治疗老年患者革兰阳性球菌感染的疗效及安全性[J].中国感染控制杂志,2016,15(8):599-602.
- [12] 宋艳.住院患者使用利奈唑胺致相关性血小板减少症的危险因素分析[J].当代医学,2015,21(20):141-142.
- [13] 穆玉,范春芳,朱铁梁,等.重症患者利奈唑胺所致血小板减少危险因素分析[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(1):10-14.
- [14] 程惠平,孙佩玉,费哲红,等.利奈唑胺治疗败血症患者致血小板减少症的发生与肾功能关系的研究[J].中华医院感染学杂志,2014,24(7):1653-1654.
- [15] HANAI Y, MATSUO K, OGAWA M, et al. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia[J].Journal of Infection and Chemotherapy, 2016, 22(8):536-542.
- [16] 钟玲,邵华,陈燕,等.利奈唑胺诱导血小板减少症的研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2018,23(10):1196-1200.
- [17] BERNSTEIN WB, TROTTA RF, RECTOR JT, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia[J].Annals of Pharmacotherapy, 2003, 37(4):517-520.

(收稿日期:2019-05-28,修回日期:2019-06-12)