基于群体药动学的利奈唑胺个体化给药研究进展Δ

邱红玉[1,2*]，荣　礼[1,2]，谢梦圆[1,2]，孔令提[1,2#]（1.蚌埠医学院第一附属医院药剂科，安徽 蚌埠　233004；2.蚌埠医学院药学院，安徽 蚌埠　233030）

中图分类号　R969.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）05-0636-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.05.23

摘　要　利奈唑胺是一种治疗多重耐药革兰氏阳性菌感染的抗菌药物，目前在临床广泛使用。但其在患者体内的药动学特征存在较大的个体差异，按说明书常规剂量给药较难获得最佳疗效。因此，有必要对利奈唑胺进行治疗药物监测（TDM），并利用群体药动学（PPK）和药效学原理指导和优化其抗菌治疗方案。本文总结了利奈唑胺在各种人群中的PPK变化及个体化给药研究进展，建议临床使用利奈唑胺时，应通过TDM将患者稳态血药浓度保持在2～8 mg/mL；对于肝肾功能不全的患者，应适当降低利奈唑胺给药剂量，而对于肥胖、烧伤、儿童患者应适当增加利奈唑胺给药剂量，并在用药过程中提供药学监护，以促进合理用药。

关键词　利奈唑胺；群体药动学；抗菌；个体化给药

Research progress on individualized administration of linezolid based on population pharmacokinetics

QIU Hongyu[1,2], RONG Li[1,2], XIE Mengyuan[1,2], KONG Lingti[1,2]（1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui Bengbu 233004, China; 2. School of Pharmacy, Bengbu Medical College, Anhui Bengbu 233030, China）

ABSTRACT　Linezolid is an antibacterial agent for the treatment of multi-resistant Gram-positive bacterial infections, which is widely used in clinical practice. However, there are large individual differences in the pharmacokinetic characteristics of the drug in patients, and it is difficult to obtain the optimal therapeutic effect when the drug is administered according to the conventional dose in the instructions. Therefore, it is necessary to carry out therapeutic drug monitoring (TDM) for linezolid, and guide and optimize its antibacterial treatment plan by using population pharmacokinetics (PPK) and pharmacodynamics principles. This paper summarizes the PPK changes and the research progress of individualized administration of linezolid in various populations, and recommends that the patient's steady-state blood concentration is kept at 2-8 mg/mL through TDM when using linezolid clinically. It is recommended to appropriately reduce the dosage for patients with liver and kidney dysfunction, appropriately increase the dosage for obese, burned and children patients, and provide pharmaceutical monitoring during the medication process to promote rational drug use.

KEYWORDS　linezolid; population pharmacokinetics; antibacterial; individualized administration

近年来，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA）成为引起医院感染与社区感染的主要致病菌，因其耐药率高、分布广、感染预后差而备受关注[1]。临床多使用万古霉素治疗MRSA感染，但由于万古霉素副作用严重、组织渗透率低，故在使用时常常受到限制。利奈唑胺是一种新型噁唑烷酮类抗生素，可用于治疗多重耐药革兰氏阳性球菌感染，其抗菌谱与万古霉素相似，所以多将其作为万古霉素的替代用药[2-4]。

利奈唑胺在患者体内的药动学（pharmacokinetics，PK）特征存在较大的个体差异，按说明书常规剂量给药较难获得最佳疗效。近期研究显示，剂量或给药方案的变化可以提高利奈唑胺的有效性[5-6]。因此，有必要对利奈唑胺进行治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM），并利用群体药动学（population pharmacokinetics，PPK）和药效学（pharmacodynamics，PD）原理指导和优化其抗菌治疗方案[7]。

本文以“利奈唑胺”“群体药动学”“个体化给药”“linezolid”“population pharmacokinetic”“individuation”等为中英文关键词，在PubMed、中国知网等数据库中组合检索相关文献，对利奈唑胺基于PPK的个体化给药研究进展进行综述，以期为利奈唑胺在各类患者中的合理使用提供参考。

1　利奈唑胺PK特点与PD评价

1.1　吸收

利奈唑胺口服后可被人体迅速广泛吸收，绝对生物利用度可达100%，虽然食物可能延迟或减缓利奈唑胺的吸收，但对其PK没有临床显著影响，且在给药后1～2 h内达到最大血浆浓度[8]。

1.2　分布

利奈唑胺是一种水溶性药物，与血浆蛋白的结合率

Δ **基金项目**　蚌埠医学院“512人才培育计划”项目（No.by51201316）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：Qiuhongyu321@163.com

通信作者　副主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：临床药学。E-mail：konglingti@163.com

为31%，表观分布容积较低且对脂肪组织具有低渗透性[9]。有关研究发现，利奈唑胺结合和游离的药物血浆浓度在重症患者个体间表现出5～7倍的差异[10]。

1.3 代谢

利奈唑胺通过吗啉环氧化代谢为两种具有药理活性的代谢产物：氨基乙氧基乙酸代谢产物和羟乙基甘氨酸代谢产物，该代谢过程涉及酶和非酶途径[11]。

1.4 排泄

利奈唑胺的清除主要通过肾和非肾途径进行，其总清除率为120 mL/min，约65%的药物通过非肾途径清除，约30%的药物通过肾脏途径清除[12－13]。临床研究表明，体质量、年龄、肾功能损伤、肝功能不全等协变量均会使利奈唑胺的PK参数发生变化，从而导致个体化差异[14－15]。

1.5 PD评价

利奈唑胺的抗菌活性具有时间依赖性，且存在轻度至中度的抗生素后效应。一般认为，利奈唑胺的PD指数为$AUC_{0\text{-}24\,h}$/MIC（即24 h内浓度-时间曲线下面积/最小抑菌浓度）。$AUC_{0\text{-}24\,h}$/MIC的疗效目标为80～120，理想情况下为100[16]。除此之外，药物浓度超过MIC的时间百分比（%T＞MIC）也是利奈唑胺的关键PD指数，%T＞MIC的疗效目标至少是给药间隔的85%，理想情况下为100%[17－18]。

2 利奈唑胺的TDM

与大多数抗菌药物一样，利奈唑胺的疗效取决于其在体内的浓度。多项研究报告显示，利奈唑胺的稳态血药浓度（c_{ss}）与$AUC_{0\text{-}24\,h}$之间存在线性关系[19]。当药物血药浓度不达标时可能会导致治疗失败，继而出现耐药性，增加死亡率；当药物血药浓度过高或长期使用时又会引起一些不良反应[20]。利奈唑胺常见的不良反应包括恶心、呕吐等胃肠道症状以及乳酸酸中毒和血小板减少等血液学异常[21]，在某些情况下甚至需要停药[22]。

2011年美国传染病学会制定的《MRSA感染治疗指南》[23]和《热病：桑福德抗微生物治疗指南》[24]以及利奈唑胺药品说明书均推荐利奈唑胺的成人剂量（口服或静脉滴注）为0.6 g，q12 h，肾功能减退或透析患者也不需要调整剂量。然而，有研究表明，在某些患者中利奈唑胺的血药浓度存在显著性差异[25]。因此，可使用TDM评估特定患者的利奈唑胺血药浓度，从而最大限度地提高疗效，同时尽可能地避免毒性风险，保证用药的安全性[26]。

目前研究一致认为利奈唑胺c_{ss}低限为2.0 mg/L[27]，而对于其c_{ss}高限则不一致，大多数医疗机构将其c_{ss}高限定为7.0 mg/L[28]，也有研究将其c_{ss}高限定为9.0 mg/L或10.0 mg/L[29]。利奈唑胺c_{ss}过高时，会显著增加其剂量依赖性风险，尤其是血小板的减少，严重时可能导致治疗中断甚至治疗失败[30]。因此，应通过TDM将利奈唑胺c_{ss}控制在安全范围内，及时根据血药浓度监测结果调整给药剂量，并密切关注血小板计数的变化情况。

Rao等[31]研究表明，TDM可以改善利奈唑胺的给药方案。尽管许多医院临床应用利奈唑胺时未进行TDM，但儿童和成人的传统剂量可能会导致一部分患者的血药浓度在有效区间以下或过量。在某些特殊人群中，如老年患者、肾功能不全患者、幼儿和青少年，常规用药剂量存在着更高的不良反应风险。为了最大限度地提高疗效并保证安全性，临床医师应使用TDM和已被验证的PK阈值，尤其是对于长期服用利奈唑胺的患者或特殊患者群体。

3 利奈唑胺在不同患者中的PPK研究

3.1 重症患者的PPK研究

3.1.1 CRRT患者　急性肾损伤是重症监护病房内常见的一种疾病，多由严重感染、颅脑创伤等引起[32]。对于急性肾损伤患者，进行连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）可以有效降低患者的死亡率[33]。CRRT是目前临床上常用的一种维持治疗方式，通过将患者体内的血液置换到透析器中加以净化再导入到患者体内，以代替肾脏功能[34]。Barrasa等[35]采用WinNonlin软件和一室模型对21名CRRT患者的168份血样进行PPK分析。结果显示，患者无论使用何种模式的CRRT，都不会对利奈唑胺在其体内的总清除率和生物利用度产生较大影响，所以无需对CRRT患者使用利奈唑胺时的剂量进行特殊改变。但在Corcione等[36]的研究中，16名使用利奈唑胺标准剂量的CRRT患者的血药浓度明显降低。当MIC＞2时，只有18.8%的患者达到PK/PD有效目标。Kühn等[33]同样发现，使用利奈唑胺的CRRT患者血药浓度比没有使用CRRT的患者血药浓度降低了20%。考虑到CRRT的过程以及细菌耐药性的影响，笔者建议结合患者病情进行个体化给药。例如，对于低剂量CRRT且保留一定肾功能的患者，利奈唑胺800 mg，q24 h的方案可以达到良好的治疗效果[37]。

3.1.2 败血症患者　Wicha等[38]以120例存在严重感染的败血症重症患者为研究对象，研究了利奈唑胺连续输注时在此特殊人群患者体内的PPK，以非线性混合效应模型（nonlinear mixed effect model，NONMEM）建立了利奈唑胺的毒效学（toxicodynamics，TD）模型，并使用蒙特卡罗法模拟评估不同连续剂量方案的PK/PD/TD目标。结果发现，体质量以及肌酐清除率是利奈唑胺清除率的显著协变量，连续输注时的PK相比间歇性输注时更稳定，但个体间变异性仍然很大，且败血症患者发生血小板减少症的风险较大。因此，该团队建议在利奈唑胺治疗过程中使用TDM可以优化因PK差异而引起的疗效不佳，并避免毒性反应。

3.1.3 烧伤患者　Le Floch等[39]在一项多中心开放性研究中将严重烧伤患者和健康志愿者进行比较，发现利奈唑胺在烧伤患者中的c_{max}和稳态分布容积与健康志愿者接近，而药物清除率却具有显著差异，从而导致烧伤患者的AUC相比于健康志愿者的AUC减少近一半（42.5 mg·h/L vs. 98.1 mg·h/L）。由此可知，在烧伤患者中，利奈唑胺的清除率显著升高，患者的血药浓度无法达到治

疗低限。因此，笔者建议针对烧伤患者应缩短利奈唑胺的给药间隔来提高治疗效率。

3.2 肾功能不全患者的PPK研究

Tsuji等[40]采用NONMEM对肾功能不全患者进行利奈唑胺PPK分析。结果发现，患者体质量、肾小球滤过率、血红蛋白和丙氨酸转氨酶是影响利奈唑胺清除率的协变量，体质量是影响表观分布容积的协变量。利奈唑胺在肾功能不全患者体内血药浓度显著增加，从而提升发生不良反应的风险。但同样也有研究者表示，对于肾功能不全患者，无需调整利奈唑胺的通用剂量[41]。

3.3 肝功能不全患者的PPK研究

相关研究发现，与未使用利奈唑胺的患者相比，肝功能不全患者更容易出现血小板减少等不良反应[42]。Zhang等[43]使用45名肝功能不全患者的163个血样构建了利奈唑胺PPK模型。结果发现，利奈唑胺清除率的协变量为凝血酶原活性和肌酐清除率，其在肝功能不全患者中的清除率相较于健康志愿者显著降低，且可能出现不良反应。因此，该团队推荐将肝功能不全患者利奈唑胺的给药剂量降低至300 mg，q12 h。

3.4 肥胖患者的PPK研究

由于肥胖患者脂肪含量高于正常人群，因此利奈唑胺在肥胖患者中的PK会由于其极高的水溶性而产生影响。Xie等[44]使用蒙特卡罗法拟评估利奈唑胺在肥胖患者静脉给药时的PPK，结果发现，利奈唑胺在肥胖患者体内符合线性消除的二室模型，且AUC/MIC值与年龄呈正相关，与体质量呈负相关。另外，体质量对肥胖患者的表观分布容积和室间清除率也有影响。由此可知，当肥胖患者使用利奈唑胺进行治疗时，体质量是个体化给药需要考虑的重要因素。

3.5 健康志愿者的PPK研究

张雷等[45]在中国健康人群中使用NLME软件建立了利奈唑胺的PPK模型。结果发现，在中国健康人群中单次给药时，利奈唑胺在其体内为二室模型，体质量与表观分布容积呈线性正相关；而多次给药时，利奈唑胺在其体内为一室模型，体质量与表观分布容积以及清除率呈线性正相关，年龄与清除率呈线性负相关。该研究还表示，与西方人群相比，中国人群表观分布容积和清除率的群体典型值明显更低，以至于在利奈唑胺常规剂量下，两种人群的疗效相近，但中国人群发生不良反应的风险大大增加。

3.6 儿童患者相关的PPK研究

利奈唑胺PK可能会因儿童患者特殊病理生理状态而产生变化[46]。李思婵等[47]以60例MRSA感染的肺炎患儿为研究对象，使用NONMEM软件和贝叶斯反馈法将成人利奈唑胺PPK模型和PK参数外推至儿童，获得患儿的个体PK参数清除率、表观分布容积及AUC，并根据$AUC_{0\text{-}24\,h}$/MIC值调整个体化给药方案。结果发现，成人PPK模型外推至儿童是成功的，利奈唑胺在儿童患者体内的暴露量和清除率变化范围更宽。因此，该团队建议，儿童患者维持$AUC_{0\text{-}24\,h}$/MIC≥95，有利于获取最佳疗效和防止耐药菌产生。Li等[48]对112名0～12岁的革兰氏阳性菌感染患儿进行了前瞻性PPK研究，使用NONMEM软件建立了儿童利奈唑胺的PPK模型。结果发现，体质量与肾小球滤过率均是利奈唑胺清除率的协变量。研究团队表示，在儿童患者中，对于MIC≥2 mg/L的细菌，利奈唑胺通用剂量30 mg/kg，q24 h无法达到良好的疗效，因此推荐其剂量为35～45 mg/kg，q24 h或者20 mg/kg，q8 h。

4 利奈唑胺个体化给药方案优化研究

在精准医疗时代，计算机模拟技术已被应用于多个医学方面，包括药物临床应用研究。PPK可定量考察生理、病理等因素对PK参数的影响，同时可获得群体中具有显著意义的个体间变异和残差变异，从而获得患者的PK参数，进而调整个体化给药方案[49]。目前，临床上常应用TDM来测定患者血药浓度，再通过计算机技术如蒙特卡罗法模拟和PPK软件来估算患者的PK参数，从而调整患者的给药剂量[50]。

Zhou等[14]使用NONMEM和R软件对从126例使用利奈唑胺治疗的耐药结核患者中采集的355份血样进行PPK分析和剂量模拟，并将AUC/MIC＞119和c_{ss}≤2 mg/L分别作为有效性和安全性目标，以制定基于累积反应分数≥90%的最佳给药方案。结果显示，体质量＜50 kg和≥50 kg的患者的最佳给药方案分别为450、600 mg/d，且每日总剂量相同时，减少服药次数更安全。Santimaleeworagun等[51]使用蒙特卡罗法模拟优化利奈唑胺治疗万古霉素耐药肠球菌感染的给药方案。结果显示，利奈唑胺600 mg，q12 h（4 h缓慢输注）的给药方案是万古霉素耐药肠球菌感染治疗时的最佳方案。Blackman等[52]使用非房室模型分析了20名不同体质量患者利奈唑胺的PPK，并使用蒙特卡罗法模拟确定利奈唑胺给药目标达成概率。结果显示，体质量为140 kg的患者使用利奈唑胺标准剂量时，无法达到$AUC_{0\text{-}24\,h}$/MIC≥100的目标，故该团队建议将利奈唑胺剂量提升至600 mg，q8 h。Alghamdi等[53]使用Monolix软件和R软件对104名肺结核患者的508份血样进行利奈唑胺PK建模分析及蒙特卡罗模拟。结果显示，利奈唑胺450 mg，q12 h和900 mg，q24 h的剂量方案比标准剂量疗效更佳。

5 结语

本文通过回顾多项利奈唑胺在不同人群体内的PPK研究发现，利奈唑胺在不同患者体内的清除率与表观分布容积是影响其药效的显著协变量。笔者建议临床医师使用利奈唑胺治疗革兰氏阳性菌感染时，充分借鉴其他抗感染药物在个体化给药方面的先进经验，采用TDM监测患者谷浓度，根据患者个体化PK参数，选取最合适的给药剂量，并将c_{ss}保持在2～8 mg/L。对于肝肾功能不全患者，应适当减少利奈唑胺的给药剂量，对于烧伤、肥胖、儿童患者应适当增加给药剂量，并在用药过程中提供药学监护，以促进合理用药。

参考文献

[1] SADEGHI MOGHADDAM T, NAMAEI M H, AFSHAR D, et al. High frequency of SCCmec type Ⅳ and multidrug-resistant SCCmec type Ⅰ among hospital acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Birjand Imam Reza Hospital, Iran[J]. Iran J Microbiol, 2022, 14(1): 67-75.

[2] 唐翎, 刘春军. 利奈唑胺临床应用研究概述[J]. 中国药师, 2012, 15(9): 1345-1347.

[3] TAYAL A, SINGH N P, RAI S, et al. First study on detection of cryptic resistance to linezolid among clinical isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* from India[J]. Indian J Med Microbiol, 2022, 40(3): 384-388.

[4] YANG G, YAN Y S, MAO J, et al. Development and validation of an HPLC-UV method for quantitation of linezolid: application to resistance study using *in vitro* PK/PD model[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 5089-5098.

[5] MOCKELIUNAS L, KEUTZER L, STURKENBOOM M G G, et al. Model-informed precision dosing of linezolid in patients with drug-resistant tuberculosis[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(4): 753.

[6] BO S Y, SU A M, YANG F, et al. Risk factors for development of hematotoxicity in elderly patients treated with linezolid[J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2022, 45(6): 533-538.

[7] KAWASUJI H, TSUJI Y, OGAMI C, et al. Initially reduced linezolid dosing regimen to prevent thrombocytopenia in hemodialysis patients[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(5): 496.

[8] SAZDANOVIC P, JANKOVIC S M, KOSTIC M, et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2016, 12(6): 595-600.

[9] ONG V, FLANAGAN S, FANG E, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate[J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(8): 1275-1284.

[10] EL-GAML R M, EL-KHODARY N M, ABOZAHRA R R, et al. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic measurements for linezolid in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance occurrence[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2022, 78(8): 1301-1310.

[11] HEIDARI S, KHALILI H. Linezolid pharmacokinetics: a systematic review for the best clinical practice[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2023, 79(2): 195-206.

[12] SLATTER J G, STALKER D J, FEENSTRA K L, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14)C]linezolid to healthy human subjects[J]. Drug Metab Dispos, 2001, 29(8): 1136-1145.

[13] MEAGHER A K, FORREST A, RAYNER C R, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(2): 548-553.

[14] ZHOU W Q, NIE W J, WANG Q F, et al. Linezolid pharmacokinetics/pharmacodynamics-based optimal dosing for multidrug-resistant tuberculosis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 59(6): 106589.

[15] WANG X P, WANG Y F, YAO F, et al. Pharmacokinetics of linezolid dose adjustment for creatinine clearance in critically ill patients: a multicenter, prospective, open-label, observational study[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 2129-2141.

[16] RAYNER C R, FORREST A, MEAGHER A K, et al. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme[J]. Clin Pharmacokinet, 2003, 42(15): 1411-1423.

[17] ZHENG X B, DAVIES FORSMAN L, BAO Z W, et al. Drug exposure and susceptibility of second-line drugs correlate with treatment response in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre prospective cohort study in China[J]. Eur Respir J, 2022, 59(3): 2101925.

[18] MAO J, LI T, ZHANG N, et al. Dose optimization of combined linezolid and fosfomycin against *Enterococcus* by using an *in vitro* pharmacokinetic/pharmacodynamic model[J]. Microbiol Spectr, 2021, 9(3): e0087121.

[19] VINH D C, RUBINSTEIN E. Linezolid: a review of safety and tolerability[J]. J Infect, 2009, 59(Suppl 1): S59-S74.

[20] TSUJI Y, HIRAKI Y, MATSUMOTO K, et al. Thrombocytopenia and anemia caused by a persistent high linezolid concentration in patients with renal dysfunction[J]. J Infect Chemother, 2011, 17(1): 70-75.

[21] DAI Y, JIANG S Y, CHEN X O, 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.

[22] CATTANEO D, GERVASONI C, COZZI V, et al. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians?[J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48(6): 728-731.

[23] LIU C, BAYER A, COSGROVE S E, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): 285-292.

[24] DAVID N. GILBERT M D. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 48版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019: 96-109.

[25] ZAHEDI BIALVAEI A, RAHBAR M, YOUSEFI M, et al. Linezolid: a promising option in the treatment of gram-positives[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(2): 354-364.

[26] WU F, ZHANG X S, DAI Y, et al. Dosage strategy of linezolid according to the trough concentration target and renal function in Chinese critically ill patients[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 844567.

[27] BANDÍN-VILAR E, GARCÍA-QUINTANILLA L, CASTRO-BALADO A, et al. A review of population pharmacokinetic analyses of linezolid[J]. Clin Pharmacokinet,

2022,61(6):789-817.
[28] 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 Antimicrob Chemother,2012,67(8):2034-2042.
[29] ZOLLER M, MAIER B, HORNUSS C, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study[J]. Crit Care,2014,18(4):R148.
[30] 曹伟,卢志品,余剑华. 利奈唑胺是否需要血药浓度监测[J]. 中国新药与临床杂志,2016,35(10):690-694.
[31] RAO G G,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.
[32] LI L,LI X,XIA Y Z,et al. Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy[J]. Front Pharmacol,2020,11:786.
[33] KÜHN D,METZ C,SEILER F,et al. Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective,observational single-center study[J]. Crit Care,2020,24(1):664.
[34] FAYAD A I,BUAMSCHA D G,CIAPPONI A. Timing of kidney replacement therapy initiation for acute kidney injury [J]. Cochrane Database Syst Rev,2022,11(11):CD010612.
[35] BARRASA H,SORALUCE A,ISLA A,et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: influence of residual renal function on PK/PD target attainment[J]. J Crit Care,2019,50:69-76.
[36] CORCIONE S,D'AVOLIO A,ALLEGRA S,et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients: impact of continuous venovenous haemofiltration[J]. Int J Antimicrob Agents,2017,49(6):784-785.
[37] IDE T,TAKESUE Y,IKAWA K,et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of linezolid in sepsis patients with and without continuous renal replacement therapy[J]. Int J Antimicrob Agents,2018,51(5):745-751.
[38] WICHA S G,MAIR A,CHIRIAC U,et al. Population pharmacokinetics and toxicodynamics of continuously infused linezolid in critically ill patients[J]. Int J Antimicrob Agents,2022,59(5):106572.
[39] LE FLOCH R,ARNOULD J F,VINSONNEAU C,et al. Pharmacocinétique du linézolide chez des patients souffrant de brûlures sévères[J]. Pathol Biol,2010,58(2):e27-e31.
[40] TSUJI Y,YUKAWA E,HIRAKI Y,et al. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in low body weight patients with renal dysfunction[J]. J Clin Pharmacol,2013,53(9):967-973.
[41] FIACCADORI E,MAGGIORE U,ROTELLI C,et al. Does haemodialysis significantly affect serum linezolid concentrations in critically ill patients with renal failure? A pilot investigation[J]. Nephrol Dial Transplant,2006,21(5):1402-1406.
[42] CHENG C N,LIN S W,WU C C. Early linezolid-associated lactic acidosis in a patient with Child's class C liver cirrhosis and end stage renal disease[J]. J Infect Chemother,2018,24(10):841-844.
[43] ZHANG S H,ZHU Z Y,CHEN Z,et al. Population pharmacokinetics and dosage optimization of linezolid in patients with liver dysfunction[J]. Antimicrob Agents Chemother,2020,64(6):e00133-e00120.
[44] XIE F F,MANTZARLIS K,MALLIOTAKIS P,et al. Pharmacokinetic evaluation of linezolid administered intravenously in obese patients with pneumonia[J]. J Antimicrob Chemother,2019,74(3):667-674.
[45] 张雷,白楠,刘又宁,等. 利奈唑胺在中国人的群体药代动力学特点[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(12):924-928.
[46] MIYAMOTO T,TOMOYASU T,MIYAJI K. Successful treatment of pediatric endocarditis and pericarditis due to MRSA with linezolid[J]. Jpn J Antibiot,2011,64(2):109-112.
[47] 李思婵,徐华,叶琦,等. 利奈唑胺成人药动学数据在儿童群体中的外推及暴露量-疗效关系研究[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(7):720-726.
[48] LI S C,YE Q,XU H,et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of linezolid in pediatric patients [J]. Antimicrob Agents Chemother,2019,63(4):e02387-e02318.
[49] JELLIFFE R W. Some comments and suggestions concerning population pharmacokinetic modeling,especially of digoxin,and its relation to clinical therapy[J]. Ther Drug Monit,2012,34(4):368-377.
[50] 张弼,翟所迪. 群体药动学在治疗药物监测中的应用[J]. 临床药物治疗杂志,2006,4(1):45-50.
[51] SANTIMALEEWORAGUN W,CHANGPRADUB D,HEMAPANPAIROA J,et al. Optimization of linezolid dosing regimens for treatment of vancomycin-resistant enterococci infection[J]. Infect Chemother,2021,53(3):503-511.
[52] BLACKMAN A L,JARUGULA P,NICOLAU D P,et al. Evaluation of linezolid pharmacokinetics in critically ill obese patients with severe skin and soft tissue infections [J]. Antimicrob Agents Chemother,2021,65(2):e01619-e01620.
[53] ALGHAMDI W A,AL-SHAER M H,AN G H,et al. Population pharmacokinetics of linezolid in tuberculosis patients: dosing regimen simulation and target attainment analysis[J]. Antimicrob Agents Chemother,2020,64(10):e01174-e01120.

(收稿日期:2022-06-29 修回日期:2023-01-03)
(编辑:唐晓莲)