

## · 标准 · 方案 · 指南 ·

## 儿童噁唑烷酮类抗生素临床应用与精准治疗专家共识

噁唑烷酮类抗生素儿童临床应用共识协作组 中华医学会儿科学分会感染学组  
浙江省医学会儿科分会感染学组 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心

**摘要：** 噁唑烷酮类抗生素因对革兰阳性菌及结核分枝杆菌具有高度抗菌活性，临床应用日益广泛，但超说明书使用现象亦随之增多。成人领域已积累较为丰富的临床研究数据，但儿童数据相对有限，且生理特征及药代动力学特征与成人差异显著，如何实现该类药物在儿童患者中的合理应用，成为当前儿科医师关注的重要临床问题。为此，由全国 34 家医院的儿科感染、重症医学、血液肿瘤和临床药学等多学科专家组成工作组制定该共识，旨在规范噁唑烷酮类药物在儿童中的应用，强调精准给药策略，并为肝肾功能不全、体外膜肺氧合治疗等特殊儿童的药物使用及药物不良反应监测提供建议，为临床医师提供基于现有证据的决策支持，推动儿童患者的合理用药。

**关键词：** 噁唑烷酮类抗生素； 耐药菌感染； 药物不良反应监测； 合理用药； 儿童

**中图分类号：** R 72 **DOI：** 10.12372/jcp.2026.25e1047

**Expert consensus on the clinical application and individualized therapy of oxazolidinone antibiotics in children** *Oxazolidinones Pediatric Consensus Collaborative Group; Subspecialty Group of Infectious Diseases, Society of Pediatric, Chinese Medical Association; Subspecialty Group of Infectious Diseases, Society of Pediatric, Zhejiang Medical Association; National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases*

**Abstract:** Oxazolidinone antibiotics, due to their high antimicrobial activity against Gram-positive bacteria and *Mycobacterium tuberculosis*, are increasingly used in clinical practice, leading to a rise in off-label use. While substantial clinical research data exist in adult populations, pediatric evidence remains limited, with significant physiological and pharmacokinetic differences compared to adults. Addressing the rational use of these agents in pediatric patients has emerged as a critical clinical challenge. To address this, a multidisciplinary working group comprising experts in pediatric infectious diseases, critical care, hematology-oncology, and clinical pharmacy from 34 hospitals nationwide developed this consensus. The primary objectives are to standardize linezolid use in pediatric infections, emphasize therapeutic drug monitoring for precise administration, and provide recommendations for special populations (e.g., children with hepatic/renal dysfunction or ECMO therapy) as well as adverse event monitoring. This consensus aims to offer evidence-based decision support for clinicians and promote rational medication use in pediatric patients.

**Key words:** oxazolidinone antibiotics; drug-resistant bacterial infections; adverse drug reaction monitoring; rational drug use; child

噁唑烷酮类抗生素通过阻断细菌蛋白质合成的起始过程发挥抗菌作用，以利奈唑胺 (linezolid) 为代表，并涵盖新一代药物如康替唑胺 (contezolid)、特地唑胺 (tedizolid) 及 delpazolid 等，对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐万古霉素肠球菌 (vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)，以及结核分枝杆菌

(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 等导致的感染，已成为重要的临床治疗药物。数据显示，全球噁唑烷酮类药物用量持续上涨：2010 至 2018 年间，欧洲 22 国利奈唑胺使用量翻倍<sup>[1]</sup>，中国与日本同样呈现快速增长态势<sup>[2-3]</sup>。儿科领域也同样，2013 至 2020 年，德国儿科利奈唑胺使用量增幅达 121%<sup>[4]</sup>。

通信作者：黄丽素，俞云松，郭玉金 电子信箱：lisuhuang@zju.edu.cn, yvys119@zju.edu.cn, gyj99@126.com

然而, 噁唑烷酮类药物在儿童中的应用仍面临挑战。由于儿童药代动力学 (PK) 特征独特且随年龄动态变化, 即使在标准剂量下, 其血药浓度仍呈现显著个体差异, 给疗效与不良反应的预测带来困难<sup>[5]</sup>。随着有关噁唑烷酮类药物安全性和有效性的新证据的积累, 及新一代药物如康替唑胺的出现<sup>[6-7]</sup>, 对此类药物在儿童患者中的选择、剂量、疗程及监测提出了新的要求, 亟须形成统一的临床共识。鉴于此, 由 34 名来自全国各地医院, 涵盖儿童感染、重症医学、血液肿瘤、临床药学等领域的医学专家组成共识协作组, 专家协作组讨论后提出临床问题, 执笔组据此检索文献并撰写初稿, 再经多次讨论, 结合证据和专家意见, 根据牛津大学证据分级和推荐强度标准 (OCEBM-2011), 见表 1, 制定推荐强度和证据等级。确立最终的共识条目。

表 1 牛津大学证据分级和推荐强度标准 OCEBM-2011  
Table 1 Oxford university levels of evidence and grades of recommendation OCEBM-2011

推荐强度	证据等级	描述
A	I a	RCTs 的系统评价
	I b	结果可信区间小的 RCT
	I c	显示“全或无效应”的任何证据
B	II a	队列研究的系统评价
	II b	单个的队列研究 (包括低质量的 RCT, 如失访率 > 20% 者)
	II c	基于患儿结局的研究
	III a	病例对照研究的系统评价
C	III b	单个病例对照研究
	IV	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	V	专家意见 (即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

RCT: 随机对照临床试验

## 1 噁唑烷酮类药物的抗菌谱与组织穿透性

推荐意见 1: 甲氧西林耐药葡萄球菌、青霉素不敏感肺炎链球菌、耐万古霉素肠球菌、耐药结核分枝杆菌对噁唑烷酮类药物的敏感性很高, 非结核分枝杆菌对噁唑烷酮类药物的耐药率存在种属差异 (推荐强度 B, 证据等级 II b)。

噁唑烷酮类药物对革兰阳性菌具有广谱抗菌活性, 尤其对甲氧西林耐药葡萄球菌 [MRSA、耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, MRSE)], VRE 及青霉

素耐药肺炎链球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP) 等耐药菌株疗效显著, MIC<sub>90</sub> 范围 0.25~2.00 μg/mL<sup>[8-10]</sup>。Zyvox® 年度效力与谱系评估 (ZAAPS) 项目连续九年 (2004—2012 年) 全球监测数据显示, 革兰阳性菌对利奈唑胺的全人群耐药率低于 1%, 其中 0.1% 的金黄色葡萄球菌、1.4% 的粪肠球菌及 0.3% 的屎肠球菌利奈唑胺 MIC 为 4~8 mg/L, 0.9% 的凝固酶阴性葡萄球菌的 MIC > 8 mg/L, 其余菌株 MIC 均 ≤ 2 mg/L<sup>[10]</sup>。利奈唑胺对分枝杆菌呈现差异性活性。利奈唑胺对 MTB (包括耐药菌株) 表现出良好的体外活性, MIC<sub>90</sub> 为 0.25~1.00 μg/mL<sup>[11-12]</sup>, 但对非结核分枝杆菌的敏感性存在显著种属差异。中国的研究数据显示, 利奈唑胺对脓肿分枝杆菌的 MIC<sub>90</sub> 为 8~32 μg/mL (敏感率 30%~93%), 优于国际数据 (MIC<sub>90</sub> = 16~64 μg/mL, 敏感率 < 10%), 但对鸟分枝杆菌 (MIC<sub>90</sub> = 32~64 μg/mL) 及胞内分枝杆菌 (MIC<sub>90</sub> = 16~64 μg/mL) 的敏感性较差<sup>[12]</sup>。此外, 其对棒状杆菌、诺卡菌 (MIC = 0.19~2.00 μg/mL)、李斯特菌 (MIC = 0.5~2.0 μg/mL) 及部分厌氧菌 (如艰难梭菌 MIC<sub>50</sub> = 2 μg/mL) 亦具临床疗效<sup>[12-13]</sup>。康替唑胺对葡萄球菌属及链球菌属活性优异 (MIC<sub>90</sub> = 0.5~2.0 μg/mL), 对肠球菌属 MIC<sub>90</sub> 略高 (1~4 μg/mL), 对 MTB (MIC<sub>90</sub> = 1~2 μg/mL) 及部分非结核分枝杆菌 (如脓肿分枝杆菌的 MIC<sub>90</sub> = 32 μg/mL) 的抗菌活性与利奈唑胺相当<sup>[14-15]</sup>。在 1 项肺结核病 (tuberculosis, TB) 治疗的研究中发现, 在治疗开始的 2 天内, 利奈唑胺较康替唑胺的杀菌作用更强, 但在此后的治疗中, 康替唑胺的疗效超过利奈唑胺<sup>[16]</sup>。特地唑胺抗菌谱与利奈唑胺相似, 但对携带 cfr 基因的耐药株 (如质粒介导耐药菌) 更具活性, 为多重耐药革兰阳性菌感染提供了更多选择<sup>[17-18]</sup>。

另外, 已有诸多研究证实利奈唑胺良好的组织穿透性, 包括在软组织、肺、骨、关节滑液、脑脊液等部位, 都可以达到较高的药物浓度, 其脑脊液/血浆 AUC 比值超过 0.5<sup>[19-23]</sup>。关于特地唑胺的临床研究发现, 脂肪和肌肉组织中的特地唑胺药物浓度与血浆相似<sup>[24]</sup>。目前尚无关于康替唑胺组织浓度的确切数据。



## 2 噁唑烷酮类药物在说明书适应证内的应用策略

噁唑烷酮类药物的临床应用主要针对其经监管机构批准的适应证,并由大量上市后研究证据所支持,核心目标是治疗耐药革兰阳性菌感染。

### 2.1 皮肤及软组织感染(复杂性/非复杂性)

推荐意见 2: 推荐利奈唑胺作为一线药物用于经验性或目标性治疗由 MRSA 引起的儿童皮肤和软组织感染(推荐强度 B, 证据等级 II a)。

利奈唑胺适用于由特定微生物敏感株引起的成人和儿童复杂性及非复杂性皮肤和软组织感染。儿童前瞻性研究及系统综述显示,利奈唑胺在治疗复杂性皮肤和软组织感染上与万古霉素疗效一致<sup>[25]</sup>。2024 年 1 项包含儿童患者的关于 MRSA 感染的系统综述和 meta 分析显示,利奈唑胺在治疗 MRSA 导致的复杂性皮肤和软组织感染的临床成功率高于万古霉素<sup>[26]</sup>。特地唑胺已获批用于成人急性细菌性皮肤及软组织感染,康替唑胺已在中国获批用于治疗成人复杂性皮肤和软组织感染。

### 2.2 肺炎(社区获得性/医院获得性肺炎)

推荐意见 3: 推荐利奈唑胺作为一线药物用于治疗儿童 MRSA 肺炎(包括社区获得性肺炎和院内获得性肺炎)的目标性治疗,作为替代药物用于儿童金黄色葡萄球菌肺炎的经验性治疗(推荐强度 B, 证据等级 II a)。

利奈唑胺已获美国 FDA、欧洲 EMA 及中国 NMPA 批准,用于治疗由特定敏感病原菌引起的成人及儿童社区获得性及医院获得性肺炎。1 项系统综述(429 例院内感染患儿)显示,利奈唑胺与万古霉素在治疗儿童肺炎、菌血症等感染中的疗效相当<sup>[27]</sup>。

### 2.3 万古霉素耐药屎肠球菌感染

推荐意见 4: 推荐利奈唑胺作为一线药物用于治疗儿童耐万古霉素屎肠球菌感染(包括菌血症)(推荐强度 C, 证据等级 IV)。

1 项关于 VRE 血流感染的系统综述表明,利奈唑胺和达托霉素的临床和微生物疗效相当<sup>[28]</sup>。1 项关于儿童多重耐药革兰阳性菌感染的系统综述,包括 VRE 血流、中枢神经系统、心内膜等感染的病例 20 例,其中 11 例(8 例屎肠球菌)使用利奈唑胺单药

或联合治疗,均获得了临床成功<sup>[29]</sup>。特地唑胺、康替唑胺目前尚无针对 VRE 的适应证获批。

## 3 噁唑烷酮类药物超说明书应用的价值

噁唑烷酮类药物,特别是利奈唑胺,因其优异的 PK 特性和强大的抗耐药菌活性,在如下诸多说明书外领域,尤其是在儿童严重感染的治疗中,展现出重要的临床价值。

### 3.1 儿童骨与关节感染

推荐意见 5: 推荐利奈唑胺作为替代药物用于经验性(MRSA 高发地区)或目标性治疗儿童 MRSA 感染所致的骨髓炎及化脓性关节炎(推荐强度 C, 证据等级 IV)。

相关儿科证据主要源于病例系列报道,证实利奈唑胺在治疗儿童骨关节感染时的有效性(治愈率 > 80%),包括在万古霉素不耐受或治疗失败的情况下<sup>[30-32]</sup>。1 项纳入 11 项成人随机对照临床试验(RCT)的 meta 分析显示,利奈唑胺在疗效及微生物清除率方面优于  $\beta$ -内酰胺类及喹诺酮类药物,尽管其胃肠道及血液系统不良反应发生率相对较高<sup>[33]</sup>。特地唑胺在成人群体中的初步研究显示了良好的应用前景<sup>[34]</sup>,但其与康替唑胺在儿童骨关节感染中的临床应用数据目前均缺乏。

### 3.2 儿童中枢神经系统感染

推荐意见 6: 推荐利奈唑胺作为一线药物用于治疗儿童耐万古霉素金黄色葡萄球菌、VRE 导致的中枢神经系统感染,作为替代药物用于治疗儿童李斯特菌、MRSA、头孢菌素不敏感的肺炎链球菌导致的中枢神经系统感染(推荐强度 C, 证据等级 IV)。

纳入 90 例患儿的队列研究发现,利奈唑胺在儿童细菌性颅内感染(病原包括肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、无乳链球菌、凝固酶阴性葡萄球菌等)中的治疗效果不逊于万古霉素<sup>[20]</sup>。成人的回顾性研究显示,在标准治疗基础上加用利奈唑胺可以显著降低脑脊液蛋白水平,并改善 6 个月的生存率<sup>[35]</sup>。另外,利奈唑胺在治疗金黄色葡萄球菌脑膜炎的病例系列回顾分析及多中心研究(66 例 MRSA 中枢感染的挽救治疗)中均显示出良好效果<sup>[36-37]</sup>。特地唑胺和康替唑胺尚缺乏治疗中枢神经系统感染的临床数据。

### 3.3 儿童腹腔感染

推荐意见 7: 推荐利奈唑胺作为 MRSA、VRE 所致儿童腹腔感染的经验性或目标性治疗药物(推荐强度 C, 证据等级 IV)。

个案报告显示利奈唑胺在治疗 VRE 导致的儿童腹腔感染中的有效性<sup>[38]</sup>。成人方面, 1 项纳入 66 例成人患者的单中心回顾性研究提示利奈唑胺在重症腹腔内感染的治疗效果不劣于对照药物<sup>[39]</sup>。另外, 1 项纳入了 12 例成人复杂腹腔感染患者的回顾性研究认为, 康替唑胺在治疗革兰阳性菌引起的复杂腹腔感染方面具有潜力<sup>[40]</sup>。尚无特地唑胺在治疗腹腔感染中的临床数据。

### 3.4 儿童血流感染

推荐意见 8: 推荐利奈唑胺作为万古霉素治疗失败或禁忌时治疗 MRSA 菌血症的重要备选药物(推荐强度 C, 证据等级 IV); 推荐在病情稳定的复杂性血流感染患儿中, 经多学科团队(包括儿科感染和临床药学专家)评估后, 可将利奈唑胺作为从静脉转向口服序贯治疗的关键药物(推荐强度 D, 证据等级 V)。

儿童院内获得性革兰阳性菌血流感染的 meta 分析显示, 利奈唑胺和万古霉素的临床治愈率无显著差异<sup>[27]</sup>。在成人 MRSA 持续性菌血症的挽救性治疗中, 基于利奈唑胺的方案能有效清除血液中的 MRSA<sup>[41]</sup>。MRSA 菌血症传统上采用持续静脉使用抗生素治疗, 但成人国际多中心 RCT 研究表明, 低风险金黄色葡萄球菌血流感染患者在接受 5~7 天静脉治疗后转换为口服利奈唑胺, 其疗效不劣于全程静脉标准治疗<sup>[42]</sup>。

### 3.5 儿童感染性心内膜炎

推荐意见 9: 推荐经多学科团队(包括儿科感染和临床药学专家)评估后, 可将利奈唑胺作为治疗耐万古霉素屎肠球菌或万古霉素治疗失败的 MRSA 心内膜炎的替代药物(推荐强度 C, 证据等级 IV); 在病情稳定的感染性心内膜炎患儿中, 经多学科团队(包括儿科感染和临床药学专家)评估后, 可考虑将利奈唑胺作为从静脉转向口服序贯治疗的关键药物(推荐强度 D, 证据等级 V)。

儿童中, 有利奈唑胺成功治疗 VRE、MRSA 心内膜炎的个案报道<sup>[29, 43]</sup>。在 1 项纳入 64 例成人 MRSA

感染性心内膜炎患者的多中心回顾性研究中, 初始选择利奈唑胺与选择糖肽类或达托霉素的患儿预后无统计学差异<sup>[44]</sup>。感染性心内膜炎通常需要长疗程的抗生素治疗, 但心内膜炎部分口服治疗(partial oral endocarditis treatment, POET)研究证明, 病情稳定后, 口服利奈唑胺与其他抗生素的联合方案治疗成人左侧心内膜炎有良好的疗效<sup>[45]</sup>, 因此成人共识推荐, 利奈唑胺可单独或与利福平联合作为口服序贯抗生素治疗敏感的革兰阳性菌心内膜炎<sup>[46]</sup>。康替唑胺有成功治疗儿童 MRSA 心内膜炎的个案报道<sup>[47]</sup>。

### 3.6 儿童结核分枝杆菌感染、非结核分枝杆菌感染

推荐意见 10: a) 推荐使用包含利奈唑胺的方案治疗儿童耐药肺结核和肺外结核病, 包括耐药、重症或难治性结核性脑膜炎(推荐强度 B, 证据等级 II a); b) 推荐利奈唑胺用于药敏试验证实敏感的儿童非结核分枝杆菌病的治疗(推荐强度 C, 证据等级 IV); c) 因严重不良反应无法耐受利奈唑胺治疗的结核病患者, 经充分知情同意及多学科团队评估后, 可考虑使用康替唑胺作为替代药物(推荐强度 D, 证据等级 V)。

诸多临床研究证明了含利奈唑胺的方案在治疗耐药结核病(DR-TB)中的价值<sup>[11, 48]</sup>, 1 项前瞻性 TB 治疗队列纳入 2 636 例患者, 包括 15 岁以下儿童 47 例及 15~24 岁患者 194 例, 使用含利奈唑胺的治疗方案成功率为 82.7%<sup>[49]</sup>。包含利奈唑胺的多个方案如 BPaLM/BPaL 方案、BDLLfxC 方案、BLMZ/BLLfxCZ/BDLLfxZ 方案(字母所代表药物为: B-贝达喹啉, Pa-普托马尼, L-利奈唑胺, M-莫西沙星, D-德拉马尼, Lfx-左氧氟沙星, C-氯法齐明, Z-莫西沙星)均显示了治疗 DR-TB 的有效性。BPaLM/BPaL 方案适用于 14 岁及以上的多药耐药/利福平耐药结核病(MDR/RR-TB)患者, 基于 Nix-TB、ZeNix 和 TB-PRACTECAL 试验, 治疗成功率 88%~91%<sup>[50-52]</sup>。BDLLfxC 方案基于 BEAT-TB 研究, 治疗成功率为 86.0%<sup>[53]</sup>, BLMZ/BLLfxCZ/BDLLfxZ 方案基于 endTB 研究, 三种方案的治疗成功率分别达 89%、88.7%和 85.2%<sup>[54]</sup>, WHO 指南制定小组基于方案中各药物在儿童中广泛的临床应用数据, 将适用范围扩大至儿童人群<sup>[55]</sup>。肺外 TB 方面, 1 项包含 99 例



结核性脑膜炎(包括儿童)患者的回顾性研究显示,利奈唑胺治疗组有更好的6个月生存率<sup>[35]</sup>。然而,长期应用利奈唑胺可能出现骨髓抑制、周围神经病变和视神经损伤等不良反应,严重时需停药<sup>[49,56]</sup>。这些利奈唑胺相关不良反应的发生率与疗程相关,而TB治疗通常需至少6个月,因此不良反应是利奈唑胺在TB治疗中的限制因素<sup>[49]</sup>。在利奈唑胺不耐受的成人TB患者中,有报道换用康替唑胺后取得良好效果<sup>[57-58]</sup>。特地唑胺用于MDR-TB患者的RCT仍在开展中。

除了治疗TB外,利奈唑胺还具有较强的抗非结核分枝杆菌的作用,儿童中有个案报道显示包含利奈唑胺方案的有效性<sup>[59]</sup>。康替唑胺和特地唑胺也显示了对非结核分枝杆菌的较强活性,但目前也仅有成功治疗的个案报道。

#### 4 临床怀疑耐药革兰阳性菌感染的儿童中利奈唑胺的应用策略

推荐意见11:a)当临床高度怀疑中毒性休克综合征,且化脓性链球菌的克林霉素耐药率较高时,因利奈唑胺具有抑制细菌毒素产生的作用,推荐包含其在初始经验性治疗方案中(推荐强度D,证据等级V);b)疑似金黄色葡萄球菌感染时,若非危及生命,但处于MRSA高流行且克林霉素高耐药的区域,或是危及生命的感染,推荐初始治疗方案中包含万古霉素或利奈唑胺(推荐强度D,证据等级V)。

根据中国细菌耐药监测网(China Antimicrobial Surveillance Network, CHINET)数据,在2024年所有临床分离菌株中,金黄色葡萄球菌居革兰阳性菌的首位,从2005年到2024年,我国MRSA检出率有下降趋势(69%至29.2%),近年在30%左右波动,2024年数据显示其对克林霉素的耐药率为53.8%。近5年,MRSE的检出率占比持续超过80%,MRSE对克林霉素的耐药率为37.5%(2024年数据),除表皮葡萄球菌、假中间葡萄球菌、施氏葡萄球菌外的凝固酶阴性葡萄球菌的甲氧西林耐药率在75%以上,克林霉素耐药率41.8%(2024年数据)。2024年数据显示,化脓性链球菌的克林霉素耐药率高达94.4%,屎肠球菌对利奈唑胺和万古霉素的耐药率分别为

0.7%和5.1%,粪肠球菌对利奈唑胺和万古霉素的耐药率分别为4.4%和0.1%,肺炎链球菌对利奈唑胺和万古霉素均100%敏感。

加拿大医院病房抗生素耐药监测(Canadian Ward Surveillance Study, CANWARD)项目对加拿大院内革兰阳性菌的长期(2007—2023年)耐药性监测发现,最常见的革兰阳性菌是金黄色葡萄球菌,占20.9%(MSSA 16.5%,MRSA 4.4%),其次是肺炎链球菌(5.2%)和肠球菌属(5.0%)。MRSA检出率波动在16.9%至26.0%之间,VRE检出率波动在3.8%至18.4%之间。MRSA的药物敏感性最高为:头孢比普100%、利奈唑胺99.9%、万古霉素99.9%、达托霉素99.9%、达巴万星99.8%和特地唑胺99.4%,VRE的药物敏感性为:达托霉素98.4%,利奈唑胺86.0%<sup>[60]</sup>。

临床上,化脓性链球菌侵袭感染可导致中毒性休克综合征,在克林霉素耐药率显著升高的情况下,经验性治疗中不宜使用克林霉素来抑制细菌毒素,而应考虑用利奈唑胺<sup>[61]</sup>。另外,对于疑似金黄色葡萄球菌感染的患儿,如MRSA高流行且对克林霉素耐药率高,则适合用于儿童的常用经验性药物有万古霉素、利奈唑胺和利福平<sup>[62]</sup>。

#### 5 噁唑烷酮类药物在儿童患者中的剂量选择和给药方式

##### 5.1 康替唑胺、特地唑胺的儿童推荐剂量

推荐意见12:特地唑胺和康替唑胺未在中国获批用于儿童,对利奈唑胺不耐受且无替代选择时,可在充分知情同意并行政备案的基础上,由多学科(包括儿童感染科及临床药学)讨论后依据感染部位、感染严重程度、药物PK/药效动力学(PD)特点拟定用药方案(推荐强度C,证据等级IV)。

中国尚未获批特地唑胺和康替唑胺用于18岁以下儿童。纳入32例2~12岁儿童(单次剂量:3~6 mg/kg)的1期临床研究证实了特地唑胺治疗儿童革兰阳性菌感染的安全性<sup>[63]</sup>。两项3期临床试验分别纳入100例28天至12岁儿童(药物剂量:≥50 kg, 200 mg qd; 30~50 kg, 2 mg/kg q12h; 3.2~30 kg, 2.5 mg/kg q12h)和121例12~18岁儿童(药物剂

量: 200 mg qd), 均证实特地唑胺治疗儿童急性细菌性皮肤和软组织感染的有效性和安全性<sup>[64-65]</sup>。群体PK、暴露-反应和达标概率分析显示, 12~18岁青少年使用特地唑胺 200 mg qd 剂量时, 药物暴露高于成人, 但安全性相似<sup>[66]</sup>。蒙特卡洛模拟结果表明, 3 mg/(kg·d) 和 4 mg/(kg·d) 的特地唑胺剂量分别适用于 2~6 岁和 6~12 岁儿童治疗由 MSSA 和 MRSA 引起的急性细菌性皮肤和软组织感染<sup>[67]</sup>。美国 FDA 已批准特地唑胺用于治疗 12 岁以上儿童急性细菌性皮肤和皮肤结构感染, 欧洲药品管理局 (EMA) 也批准其用于 35 kg 以上儿童治疗该疾病, 剂量均为 200 mg, qd。

康替唑胺尚未在儿童患者中进行大样本的有效性和安全性评价, 但临床个案报道显示其对革兰阳性菌和结核分枝杆菌的良好疗效和安全性, 康替唑胺 200 mg q 12h 口服成功治疗 1 例 28 个月的社区获得性金黄色葡萄球菌肺炎患儿<sup>[68]</sup>, 同样剂量成功治疗了 1 例 6 岁的结核性胸膜炎患儿<sup>[69]</sup>, 还有 4 月龄准广泛耐药结核病 (Pre-XDR-TB) 婴儿采用 16 mg/kg q 12h 方案获得成功<sup>[70]</sup>。基于有限的证据, 康替唑胺的儿童参考剂量如下 (口服, 每 12 小时 1 次, 餐后 30 min 内服用), 体重 ≥ 50 kg 且 12 周岁 ≤ 年龄 < 18 周岁: 800 mg; 35 kg ≤ 体重 < 50 kg 且 6 周岁 ≤ 年龄 < 18 周岁: 600 mg; 20 kg ≤ 体重 < 35 kg 且 6 周岁 ≤ 年龄 < 12 周岁: 400 mg; 体重 < 20 kg 或年龄 < 6 岁: 按 12~20 mg/kg 计算剂量<sup>[71]</sup>。

## 5.2 给药方式

推荐意见 13: a) 对于危及生命的感染, 建议静脉给药, 以更快达到有效血药浓度 (推荐强度 B, 证据等级 IIb); b) 重度胃肠道功能障碍的患儿, 建议静脉给药, 利奈唑胺口服给药时建议进行治疗性药物监测 (TDM) (推荐强度 D, 证据等级 V); c) 利奈唑胺和特地唑胺从静脉给药转换为口服给药时无需调整剂量 (推荐强度 B, 证据等级 IIb)。

利奈唑胺口服绝对生物利用度接近 100%, 血浆峰浓度通常在口服给药后 1~2 小时内达到, 食物会略降低吸收速度, 但不会降低吸收程度<sup>[72]</sup>。前体药物磷酸特地唑胺经口服或静脉给药后, 迅速转化为有活性的特地唑胺, 口服特地唑胺混悬液与静脉注

射特地唑胺的生物利用度相当, 口服的达峰时间为给药后 2~3 小时, 静脉和口服给药的终末半衰期分别为 5~6 小时和 6~7 小时<sup>[63]</sup>。目前尚无研究系统评估重度胃肠道功能障碍 (如严重吸收不良、胃肠蠕动缺失或解剖结构异常等) 状态下, 口服利奈唑胺和特地唑胺的生物利用度。

## 6 儿童使用噁唑烷酮类药物的主要安全风险

### 6.1 噁唑烷酮类药物主要的不良反应

推荐意见 14: a) 应用利奈唑胺存在骨髓抑制风险 (推荐强度 B, 证据等级 II a); b) 建议使用利奈唑胺超过 4 周的患儿密切关注周围神经病变和视神经病变的风险 (推荐强度 B, 证据等级 II a)。

利奈唑胺常见的不良反应为胃肠道反应 (如恶心、呕吐、腹泻), 需重点关注的不良反应包括骨髓抑制、神经病变 (周围神经病变和视神经病变) 及乳酸酸中毒等, 还有相对少见的不良反应, 如肝肾功能损害、QT 间期延长、低钾血症等<sup>[49, 73]</sup>。利奈唑胺引起神经病变和骨髓抑制的风险与药物剂量、血药浓度及疗程密切相关<sup>[50-51, 74-75]</sup>。儿童数据显示, 利奈唑胺使用超过 14 天或血液谷浓度超过 7 mg/L 时, 骨髓抑制不良事件发生率显著增加<sup>[75-76]</sup>, 而神经病变可能在用药 4 周后容易出现<sup>[77]</sup>。不同研究中不良事件发生率存在显著差异, 成人结核病的临床研究中, 使用 1 200 mg/d 剂量的患者周围神经病变和骨髓抑制发生率分别为 81% 和 48%<sup>[50]</sup>, 而使用 600 mg/d 剂量时, 发生率分别为 24% 和 13%<sup>[51]</sup>。1 项队列研究纳入 2 813 例各年龄段结核病患者, 使用含利奈唑胺方案治疗 9 个月后, 骨髓抑制、周围神经病变和视神经病变的发生率分别为 4.9%、1.1% 和 0.6%, 中位发生时间分别约为 3 月、4.5 月和 5 月<sup>[49]</sup>。骨髓抑制在减量或停药后 1~3 周可恢复<sup>[74]</sup>, 而神经病变在停药后数月才能缓慢恢复, 且部分不可逆<sup>[77-78]</sup>。

乳酸酸中毒是利奈唑胺相关的严重不良事件, 成人可在用药后 1~16 周发生<sup>[78-79]</sup>。1 项纳入 50 例患儿 (22 例为 ICU 患儿) 的研究显示, 8 例患儿怀疑出现利奈唑胺相关乳酸酸中毒, 中位时间为 2 天 (1~13 天), 其更早和更高的发生率可能与重症患儿比例较



高有关<sup>[80]</sup>。乳酸酸中毒患者应停用利奈唑胺,乳酸水平通常在停药后 2~14 天恢复正常<sup>[81]</sup>。

特地唑胺研究数据有限,目前研究显示其发生胃肠道症状、骨髓抑制、周围神经病变、乳酸酸中毒的风险与利奈唑胺基本相似或略低<sup>[79, 82]</sup>。康替唑胺安全性可能优于利奈唑胺,成人数据显示其神经毒性、骨髓抑制均低于利奈唑胺,1 项成人结核病患者的 RCT 研究中,康替唑胺组不良事件发生率显著低于利奈唑胺组(2/14 对比 12/13),且仅为胃肠道不良事件<sup>[7]</sup>。另 1 项成人三期多中心 RCT 研究中,康替唑胺组白细胞减少症(0.3% 对比 3.4%)和血小板减少症(0% 对比 2.3%)的发生率也显著低于利奈唑胺组<sup>[83]</sup>。

## 6.2 利奈唑胺在基线存在血细胞计数下降的儿童中的应用

推荐意见 15:利奈唑胺可作为血细胞计数下降患儿的治疗药物,但用药后需密切监测血细胞计数(推荐强度 C,证据等级 IV)。

基线存在血细胞计数(血三系包括白细胞,红细胞,血小板)下降的患儿,如恶性肿瘤化疗后的骨髓抑制期,易于出现感染性发热,且革兰阳性菌(包括 MRSA)是主要病原,故常需使用万古霉素、利奈唑胺等药物<sup>[84-85]</sup>,临床研究也显示利奈唑胺在骨髓抑制患者的感染性发热中的有效性<sup>[86-90]</sup>。然而,利奈唑胺本身的骨髓抑制作用与其他原因引起的骨髓抑制作用的叠加,可能增加血液不良事件的发生率。1 项队列研究纳入 229 例患儿(包括化疗后恶性肿瘤患儿 65 例),结果显示化疗后患儿利奈唑胺治疗期间粒细胞减少和血小板减少的发生率较非化疗组患儿显著增高,但无因此而需要停药的病例<sup>[75]</sup>。但另 1 项回顾性研究纳入 77 例化疗后骨髓抑制期间使用利奈唑胺或万古霉素治疗的患儿,发现两组在血小板减少程度及持续时间上无显著差异<sup>[91]</sup>。此外,1 项针对 TB 患儿(无恶性肿瘤基础)的研究表明,基线存在贫血的患儿在使用利奈唑胺治疗后,发生 3 级和 4 级贫血事件的概率增加<sup>[92]</sup>,另 1 项纳入 170 例儿童患者的回顾性研究显示,基线血小板较低的患儿更容易出现利奈唑胺相关的血小板减少<sup>[93]</sup>。现有研究结果存在一定的不一致性,可能与研究方法、基础疾

病、用药时长、人群特点等因素有关,需要进一步探索利奈唑胺在基线存在血细胞计数下降的患儿中的安全性。鉴于这部分患儿的脆弱性,在使用利奈唑胺过程中,需要更加密切地监测血细胞计数及血药浓度。

## 7 针对主要药物不良事件的评估策略

### 7.1 利奈唑胺相关骨髓抑制

推荐意见 16:a)利奈唑胺开始治疗后,建议 1 周内进行初次全血细胞计数(推荐强度 C,证据等级 IV);b)对于基线存在血细胞计数下降的患儿,建议更早( $\leq 3$  天)进行初次全血细胞计数(推荐强度 C,证据等级 IV);c)建议长疗程使用利奈唑胺的患儿,前 2 个月每 2 周 1 次,此后每 4 周 1 次全血细胞计数,如在监测过程中发现血细胞计数有显著下降(例如下降 1 个或多个等级),则应每周至少进行 1 次全血细胞计数(推荐强度 D,证据等级 V)。

成人研究显示,利奈唑胺相关骨髓抑制不良事件的中位发生时间为用药后 1~3 周<sup>[6, 94]</sup>,儿童中发生时间可能更早,1 项纳入 17 例患儿的研究显示,使用利奈唑胺 $\geq 7$  天的患儿均出现血液不良事件<sup>[95]</sup>。结合文献报道,儿童出现利奈唑胺相关骨髓抑制不良事件的中位时间约为 5~7.5 天<sup>[20, 96-97]</sup>,而化疗后骨髓抑制的患儿,其出现利奈唑胺相关骨髓抑制不良事件的中位时间可提早至 2 天(范围 1~12 天)<sup>[20]</sup>。

利奈唑胺相关骨髓抑制的发生率随疗程延长显著增加。在骨关节感染、结核感染等长疗程治疗中,需动态监测全血细胞计数。WHO 建议,在使用含利奈唑胺方案抗结核治疗时,治疗前应进行全血细胞计数,治疗前 2 个月每 2 周 1 次,此后每 4 周 1 次,若血红蛋白、血小板或中性粒细胞计数显著下降(如下降 1 个或多个等级),则应每周复查全血细胞计数,因细胞减少症可能迅速进展<sup>[98]</sup>。

### 7.2 利奈唑胺相关神经病变

推荐意见 17:a)建议通过定期评估临床症状来发现周围神经病变和视神经病变(推荐强度 C,证据等级 IV);b)婴幼儿长疗程使用利奈唑胺( $> 28$  天)期间,若出现可疑视神经或周围神经病变应调整药物,或通过眼科检查和周围神经电生理检查进一步

评估(推荐强度 C, 证据等级 IV)。

利奈唑胺相关周围神经病变可表现为疼痛、无力及“手套和袜套样”感觉障碍等,神经电生理检查可能显示感觉-运动轴突型神经病<sup>[77]</sup>。视神经病变则表现为视力下降、暗点出现及色觉减弱等,眼科检查可能发现双侧视盘充血、视盘水肿、颞侧苍白、神经纤维层肿胀及血管迂曲等<sup>[77]</sup>。乙胺丁醇亦可致视神经损害,高剂量异烟肼也有此风险,而利奈唑胺常与之合用于抗结核治疗,虽无证据表明三者有协同作用,但有视神经损害的个例报告,需保持警惕<sup>[99]</sup>。可于基线时行反射测试或定期针刺测试以监测神经毒性,用符号图表或“倒E”图表在基线及治疗全程测试儿童视力<sup>[98]</sup>。婴幼儿在长疗程使用利奈唑胺时需重点关注,可通过手指或小玩具进行视觉追踪检查,必要时定期行眼科检查和神经电生理检查。

## 8 利奈唑胺如何在儿童中精准应用

### 8.1 儿童使用利奈唑胺进行 TDM 的必要性

推荐意见 18: 建议对所有接受利奈唑胺治疗的住院患儿,尤其是危重症、新生儿、器官功能不全、基线血细胞计数下降的患儿、实际体重与标准体重相差较多的青少年及治疗 > 7 天的患儿,在有条件的医疗机构,常规进行 TDM(推荐强度 C, 证据等级 IV)。

多项研究显示,利奈唑胺标准剂量在不同年龄段儿童中可能导致药物暴露不足<sup>[100-102]</sup>,PK/PD 评估显示,标准给药方案在近一半的儿童中无法达到理想的谷浓度( $C_{\min}$ )和 24 小时药时曲线下面积( $AUC_{0-24h}$ )<sup>[5]</sup>,尤其新生儿中仅有不到三分之一获得目标  $C_{\min}$ ,超过一半的  $C_{\min}$  高于目标范围,而早产儿的血药浓度更是受体表面积显著影响<sup>[103]</sup>。儿童的利奈唑胺 PK 与成人存在显著差异,尤其在药物清除率(CL)方面表现出明显的年龄依赖性变化<sup>[104]</sup>。研究发现,新生儿的利奈唑胺 CL 在出生后 7 天内与成人相近,超过 7 天则约为成人的 3 倍<sup>[105]</sup>,青少年的 CL 与成人接近,而较小年龄儿童的 CL 则更高<sup>[104]</sup>。患儿的疾病状态同样影响利奈唑胺的 PK,重症儿童中体重和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)显著影响利奈唑胺 CL<sup>[106]</sup>。细菌 MIC 的不同也影

响利奈唑胺的药物达标概率(PTA), $MIC \leq 1 \text{ mg/L}$  时,10 mg/kg q8h 剂量的 PTA 超过 96%,但当  $MIC > 1 \text{ mg/L}$  时,PTA 可能不足 70%<sup>[106-107]</sup>。联合用药如苯巴比妥、地塞米松、质子泵抑制剂和胺碘酮等也影响利奈唑胺的代谢从而影响 PTA<sup>[5]</sup>。另外,说明书中以 12 岁为界的用法可能导致药物的过度暴露,特别是在 12 岁以下肥胖和 12 岁以上消瘦的儿童。12 岁以上每天两次的用法还可能导致单次剂量超过 10 mg/kg,从而使峰浓度过高,而峰浓度  $> 15 \text{ mg/L}$  可能是发生药物不良事件的危险因素<sup>[75]</sup>。这些数据表明,利奈唑胺在儿童中的药物暴露量差异显著,需要通过 TDM 进行剂量优化。

### 8.2 儿童利奈唑胺 TDM 的目标浓度范围与毒性阈值

推荐意见 19: 建议将利奈唑胺的  $C_{\min}$  维持在 2~7 mg/L(推荐强度 C, 证据等级 IV)。

成人研究表明,利奈唑胺的疗效与  $AUC_{0-24h}/MIC$  在 80 至 120 之间密切相关<sup>[108]</sup>。作为时间依赖性抗生素,利奈唑胺血药浓度在整个给药间隔中超过 MIC 的时间比例( $T > MIC$ )超过 85% 也与其疗效有关<sup>[108]</sup>。鉴于金黄色葡萄球菌对利奈唑胺的  $MIC_{90}$  为 2 mg/L<sup>[109]</sup>,且  $C_{\min}$  与 AUC 有较好的相关性<sup>[110]</sup>,许多研究将成人和儿童利奈唑胺的有效  $C_{\min}$  定为  $\geq 2 \text{ mg/L}$ <sup>[95,111-112]</sup>。

而利奈唑胺暴露过高与血液学不良反应发生风险密切相关,回顾性研究发现,ICU 患儿中利奈唑胺相关血小板减少发生率达 25.0%,与药物暴露过高相关,出现血小板减少症患儿的  $C_{\min}$  中位值为 7.18 mg/L<sup>[113]</sup>。Huo 等<sup>[114]</sup>对 413 例 18 岁及以下患儿的回顾性分析证实,利奈唑胺高暴露与血小板计数和血红蛋白水平降低的风险升高相关, $AUC_{0-24h} > 120.69 \text{ (mg} \cdot \text{h)/L}$  与血红蛋白减少症相关,而  $AUC_{0-24h} > 92.88 \text{ (mg} \cdot \text{h)/L}$  与血小板减少症相关。前瞻性队列研究发现,利奈唑胺 AUC 每增加 1 (mg·h)/L,3 级或 4 级严重贫血的风险增加约 1.2%<sup>[92]</sup>。此外,利奈唑胺  $C_{\min}$  超过 7 mg/L 与白细胞减少和中性粒细胞减少风险升高显著相关<sup>[20,75]</sup>。另外,Ogami 等<sup>[115]</sup>的研究同样证实  $C_{\min}$  升高显著增加血小板减少风险。

### 8.3 儿童利奈唑胺 TDM 策略及解读要点

推荐意见 20: a) 建议在用药 4~5 剂后进行初次



$C_{\min}$  标本采集,  $C_{\min}$  标本应在静脉注射或口服给药前半小时内采集外周静脉血(推荐强度 C, 证据等级 IV); b) 利奈唑胺 TDM 的解读需结合采样/给药时间、患者病理生理特点、临床治疗反应、是否合并使用已知与利奈唑胺相互作用的药物等综合分析, 并给出剂量调整建议及监护意见(推荐强度 C, 证据等级 IV); c) 进行 TDM 并调整剂量后, 建议在给予 4~5 剂后重新进行 TDM; 肾功能受损的患者因达到稳态所需的时间可能更长, 应评估是否已达到稳态(推荐强度 C, 证据等级 IV); d) 建议对入住 ICU、使用血管加压药或严重 MRSA 感染的患儿, 有条件的医疗机构, 至少每周重复 1 次 TDM(推荐强度 C, 证据等级 IV); e) 建议使用群体 PK 模型结合 Bayesian 算法设计 TDM 后的剂量调整方案(推荐强度 C, 证据等级 IV)。

利奈唑胺 TDM 指数为  $AUC_{0-24h}/MIC$  或者  $C_{\min}$ ,  $AUC$  可通过两点取样的一阶 PK 公式或贝叶斯算法估算<sup>[116]</sup>。血样本应在给药达稳态后采集, 通常为给药后第 3 天或经历 4~5 个半衰期后<sup>[112]</sup>, 但需考虑影响其半衰期的因素, 如肾功能障碍等。

完整的利奈唑胺 TDM 报告应涵盖患儿基本信息、检测结果、解释说明及治疗建议。分析结果时, 应先核对样本类型、采集时间及用药方案, 排除采样时间错误、使用动脉/静脉或中心静脉导管采血、采血管使用不当等导致的误判。核对无误后, 分析影响利奈唑胺代谢的因素, 如年龄、性别、体重、肾功能、肝功能及联合用药等, 确定结果成因。出具给药方案建议时需结合患儿临床反应, 对于临床反应不佳、 $MIC \geq 2$  mg/L、重症感染等患儿, 可适当增加剂量, 但需维持  $C_{\min}$  低于 7 mg/L, 并监测血细胞计数、血乳酸等指标。

鉴于利奈唑胺 PK 受多种因素影响, 入住 ICU、使用血管加压药、接受肾脏替代治疗(RRT)及严重 MRSA 感染的患儿, 至少每周重复 1 次 TDM<sup>[101]</sup>。Meta 分析显示, 利奈唑胺用药超过 14 天时, 血小板减少和贫血发生率显著增加<sup>[76]</sup>, 故长期用药患者建议至少每 2 周重复 1 次 TDM。

研究表明, 基于群体 PK 模型结合 Bayesian 算法的模型引导的精准用药(model-informed precision

dosing, MIPD) 方法能够提高  $AUC/MIC$  和  $C_{\min}$  的达标率, 并减少血小板减少等不良反应的发生率<sup>[117-118]</sup>。在危重症人群中, 对既有利奈唑胺群体 PK 模型的系统评价发现, 结合 TDM 样本的 Bayesian 预测可明显改善模型预测精度并提高用药目标达成率<sup>[119]</sup>。此外, MIPD 方法在儿童患者中也有助于实现利奈唑胺的剂量优化<sup>[120]</sup>。综上, 建议在临床上结合群体 PK 模型和 Bayesian 算法, 在 TDM 基础上开展利奈唑胺的个体化剂量优化。

#### 8.4 肝/肾功能不全患儿的利奈唑胺剂量调整

推荐意见 21: 肝/肾功能不全患儿可不调整利奈唑胺的初始剂量, 但建议及早(用药 4~5 剂后)进行 TDM, 尤其是重度肝功能不全(Child-Pugh C 级)或严重肾功能不全( $Ccr \leq 30$  mL/min)的患儿(推荐强度 C, 证据等级 IV)。

儿童回顾性队列研究显示, 利奈唑胺相关血小板减少与较低的肌酐清除率有关<sup>[93]</sup>。成人研究亦表明, 利奈唑胺过度暴露与肾功能不全( $Ccr \leq 40$  mL/min)显著相关<sup>[121-122]</sup>。1 项回顾性研究显示, 利奈唑胺  $C_{\min}$  在估算肾小球滤过率( $eGFR$ )  $< 40$  mL/min 患者中是  $eGFR > 80$  mL/min 患者的 4.27 倍<sup>[123]</sup>, Souza 等<sup>[124]</sup>也报道, 肾功能不全患者的中位利奈唑胺浓度是肾功能正常患者的 1.46 倍。而肾功能不全导致的利奈唑胺过度暴露可导致不良事件发生率增加, 在标准治疗剂量下, 肾功能损害患者的 CL 下降, 血小板减少症的发生率增加, 蒙特卡罗模拟显示在剂量减半时, 达到安全性和有效性的最佳平衡<sup>[125]</sup>; Meta 分析和回顾性研究显示, 肾功能下降可导致利奈唑胺  $C_{\min}$  升高, 血小板减少症发生率增加<sup>[126-127]</sup>。

儿童中关于肝功能影响利奈唑胺 PK 的研究较为有限, 1 项纳入 63 例重症患儿的前瞻性研究发现,  $AST \geq 40$  U/L 患儿的  $AUC$  显著高于  $AST < 40$  U/L 的患儿<sup>[128]</sup>。1 项成人肝硬化病例对照研究显示, 肝硬化患者利奈唑胺的 CL 显著降低(下降  $> 50\%$ ), 血药浓度增加, 因血液学毒性而停止治疗的比例也更高<sup>[129]</sup>。多项研究显示重度肝硬化(Child Pugh C 级)对成人的利奈唑胺 PK 有显著影响<sup>[130-131]</sup>, 凝血酶原活动度与利奈唑胺 CL 呈正相关<sup>[132]</sup>, 均提示肝功能是影响利奈唑胺 PK 的重要因素。成人 PK 模型模拟

分析显示,在严重肝功能不全患者,600 mg/d的利奈唑胺剂量可获得合适的有效性和安全性目标<sup>[130, 132]</sup>。

### 8.5 肾脏替代、体外膜肺氧合治疗儿童的利奈唑胺剂量调整

推荐意见22:行RRT或体外膜肺氧合(ECMO)治疗的患儿,建议不调整利奈唑胺初始剂量,但需要及早(用药4~5剂后)进行TDM(间歇透析的患儿宜在透析前采样)(推荐强度D,证据等级V)。

目前缺乏儿童RRT期间利奈唑胺的PK数据。成人研究表明,间歇透析可增加利奈唑胺CL,降低其血清浓度并延迟稳态浓度<sup>[133-134]</sup>。连续RRT对利奈唑胺PK影响显著,常致药物暴露不足,特别是病原体MIC ≥ 2 mg/L时,难以达成治疗目标<sup>[135-137]</sup>。RRT通过滤器通透性和透析剂量影响利奈唑胺CL,其机制在成人和儿童高度相似,故推测RRT也显著影响儿童的利奈唑胺PK参数。

此外,儿童ECMO治疗期间利奈唑胺的PK数据亦缺乏。成人前瞻性研究显示,ECMO治疗下34.8%的患者利奈唑胺暴露不足<sup>[138]</sup>。病例报告也表明,ECMO治疗期间使用标准剂量利奈唑胺可能无法获得足够药物暴露<sup>[139-140]</sup>。

## 9 结语

未来研究需要进一步积累特地唑胺在儿童的应用证据。开展康替唑胺的多中心儿科临床试验,明确其在儿童中的PK/PD及安全性,尤其针对耐药结核和复杂感染。探索拓展特地唑胺、康替唑胺适应证的可能性,为严重耐药革兰阳性菌感染的儿童患者提供更多选择。对比利奈唑胺、特地唑胺与康替唑胺的疗效/安全性差异,为临床选择提供高阶证据。聚焦新生儿、RRT及ECMO治疗患儿等特殊人群的PK研究,建立精准给药模型。探索生物标志物早期预测神经/血液学毒性,优化TDM策略。

利益冲突声明(Conflict of Interests):所有作者均声明不存在利益冲突。

执笔:朱履昌(浙江大学医学院附属儿童医院);余旭奔(温州医科大学附属第一医院);张楠(浙江大学医学院附属儿童医院);徐浩(浙江大学医学院附属儿童医院);曾新新(浙江大学医学院附属儿童医院)

院 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心)

协作组成员(按姓氏笔画数为序):王芳(河南省儿童医院);方洁(上海交通大学医学院附属瑞金医院);申川(河北医科大学第三医院);申阿东(首都医科大学附属北京儿童医院);朱春晖(江西省儿童医院);朱履昌(浙江大学医学院附属儿童医院);刘兴楼(华中科技大学同济医学院附属同济医院);刘静(湖南省儿童医院);刘瀚旻(四川大学华西第二医院);李亚男(吉林大学第一医院);李智平(复旦大学附属儿科医院);杨子浩(浙江大学医学院附属儿童医院);杨晶(郑州大学第一附属医院);余旭奔(温州医科大学附属第一医院);张交生(深圳市儿童医院);张莹(南京大学医学院附属苏州医院);张爱军(山东大学齐鲁医院);张菁(复旦大学附属华山医院);张楠(浙江大学医学院附属儿童医院);陈艳(贵州省儿童医院);林道炯(海南省妇女儿童医学中心);易彬(甘肃省妇幼保健院);周红(华中科技大学同济医学院附属协和医院);俞云松(浙江省人民医院);徐凯进(浙江大学医学院附属第一医院);徐浩(浙江大学医学院附属儿童医院);郭玉金(山东第一医科大学附属济宁市第一人民医院);谈林华(浙江大学医学院附属儿童医院);黄文渊(杭州市红十字会医院);黄丽素(浙江大学医学院附属儿童医院 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心);曾新新(浙江大学医学院附属儿童医院 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心);谢姣(西安交通大学第二附属医院);雷小平(西南医科大学附属医院);缪静(浙江大学医学院附属儿童医院)。

## 参考文献:

- [1] Benko R, Matuz M, Peto Z, et al. Trends in the hospital-sector consumption of the WHO AWaRe Reserve group antibiotics in EU/EEA countries and the United Kingdom, 2010 to 2018 [J]. *Euro Surveill*, 2022, 27(41): 2101058.
- [2] Wang R, Yang Q, Zhang S, et al. Trends and correlation of antibiotic susceptibility and antibiotic consumption at a large teaching hospital in China (2007-2016): a surveillance study [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15: 1019-1027.
- [3] Goto R, Inose R, Kusama Y, et al. Trends of the use of anti-



- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* agents in japan based on sales data from 2006 to 2015 [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(12): 1906-1910.
- [4] Freudenhammer M, Hufnagel M, Steib-Bauert M, et al. Antibiotic use in pediatric acute care hospitals: an analysis of antibiotic consumption data from Germany, 2013-2020 [J]. *Infection*, 2024, 52(3): 825-837.
- [5] Cojutti P, Maximova N, Cricchiutti G, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid in hospitalized paediatric patients: a step toward dose optimization by means of therapeutic drug monitoring and Monte Carlo simulation [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(1): 198-206.
- [6] Zou F, Cui Z, Lou S, et al. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1338902.
- [7] Wang J, Xue Y, Nie W, et al. Safety and tolerability of contezolid versus linezolid for short-term treatment of rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis: a randomized controlled study [J]. *Infect Drug Resist*, 2025, 18: 3307-3315.
- [8] Liu P, Jiang Y, Jiao L, et al. Strategies for the discovery of oxazolidinone antibacterial agents: development and future perspectives [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(20): 13860-13873.
- [9] Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics [J]. *Lancet*, 2001, 358(9297): 1975-1982.
- [10] Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, et al. Zyvox(R) Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) program: report of linezolid activity over 9 years (2004-12) [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(6): 1582-1588.
- [11] Singh B, Cocker D, Ryan H, et al. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis [OL/J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3): CD012836.
- [12] Wang T, Zhang H, Feng R, et al. The *in vitro* antimicrobial activity of linezolid against unconventional pathogens [J]. *PeerJ*, 2025, 13: e18825.
- [13] 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.
- [14] Zhang GX, Liu TT, Ren AX, et al. Advances in contezolid: novel oxazolidinone antibacterial in Gram-positive treatment [J]. *Infection*, 2024, 52(3): 787-800.
- [15] Guo Q, Xu L, Tan F, et al. A Novel Oxazolidinone, contezolid (MRX-I), expresses anti-mycobacterium abscessus activity *in vitro* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(11): e0088921.
- [16] Jiang G, Liu R, Xue Y, et al. Conteazolid harbored equivalent efficacy to linezolid in tuberculosis treatment in a prospective and randomized early bactericidal activity study [J]. *Infect Drug Resist*, 2025, 18: 261-268.
- [17] Burdette SD, and Trotman R. Tedizolid: The first once-daily oxazolidinone class antibiotic [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(8): 1315-1321.
- [18] Brenciani A, Morroni G, Schwarz S, et al. Oxazolidinones: mechanisms of resistance and mobile genetic elements involved [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(10): 2596-2621.
- [19] Wiskirchen DE, Shepard A, Kuti JL, et al. Determination of tissue penetration and pharmacokinetics of linezolid in patients with diabetic foot infections using *in vivo* microdialysis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(9): 4170-4175.
- [20] Zhu L, Zeng X, Shi Y, et al. Effectiveness, safety, and pharmacokinetics of linezolid in pediatric bacterial central nervous system infections [J]. *J Infect Dis*, 2025, 232(2): 430-440.
- [21] Schwameis R, Syré S, Sarahrudi K, et al. Penetration of linezolid into synovial fluid and muscle tissue after elective arthroscopy [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(10): 2817-2822.
- [22] Bozdogan B, and Appelbaum PC. Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, 23(2): 113-119.
- [23] Abdelgawad N, Wasserman S, Abdelwahab MT, et al. Linezolid population pharmacokinetic model in plasma and cerebrospinal fluid among patients with tuberculosis meningitis [J]. *J Infect Dis*, 2024, 229(4): 1200-1208.
- [24] Sahre M, Sabarinath S, Grant M, et al. Skin and soft tissue concentrations of tedizolid (formerly torezolid), a novel oxazolidinone, following a single oral dose in healthy volunteers [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 40(1): 51-54.
- [25] Yogev R, Patterson LE, Kaplan SL, et al. Linezolid for the treatment of complicated skin and skin structure infections in children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22(9 Suppl): S172-S177.
- [26] Liu Q, He D, Wang L, et al. Efficacy and safety of antibiotics in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024, 13(9): 866.
- [27] Porchera BR, da Silva CM, Miranda RP, et al. Linezolid and vancomycin for nosocomial infections in pediatric patients: a systematic review [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2024,

- 100(3): 242-249.
- [28] Shi C, Jin W, Xie Y, et al. Efficacy and safety of daptomycin versus linezolid treatment in patients with vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 21: 235-245.
- [29] Chiusaroli L, Liberati C, Rulli L, et al. Therapeutic options and outcomes for the treatment of children with gram-positive bacteria with resistances of concern: a systematic review [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(2): 261.
- [30] Paakkonen M, and Peltola H. Simplifying the treatment of acute bacterial bone and joint infections in children [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011, 9(12): 1125-1131.
- [31] Chen CJ, Chiu CH, Lin TY, et al. Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(11): 985-988.
- [32] Bannietti N, Sharma R, Hand I, et al. Steady-state pharmacokinetics of oral linezolid suspension in a premature infant with osteomyelitis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(6): 1738.
- [33] Shi X, Wu Y, Ni H, et al. Efficacy and safety of different antibiotic therapies for bone and joint infections: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Curr Pharm Des*, 2023, 29(29): 2313-2322.
- [34] Miller LG, Flores EA, Launer B, et al. Safety and tolerability of tedizolid as oral treatment for bone and joint infections [J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(5): e0128223.
- [35] Fei ZT, Huang W, Zhou DP, et al. Clinical efficacy of linezolid in the treatment of tuberculous meningitis: a retrospective analysis and literature review [J]. *BMC Infect Dis*, 2025, 25(1): 467.
- [36] Pintado V, Pazos R, Jimenez-Mejias ME, et al. Linezolid for therapy of *Staphylococcus aureus* meningitis: a cohort study of 26 patients [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2020, 52(11): 808-815.
- [37] Chen HA, Yang CJ, Tsai MS, et al. Linezolid as salvage therapy for central nervous system infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at two medical centers in Taiwan [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2020, 53(6): 909-915.
- [38] Garcia-Gil V, Gomez-Gil MR, Escosa-Garcia L, et al. Linezolid and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* peritonitis in a child after liver transplantation [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2015, 33(1): 66.
- [39] You D, Su Y, Sun X, et al. Linezolid in the treatment of severe intraabdominal infection: A STROBE-compliant retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(33): e30038.
- [40] Zhao Y, Xin X, Wang B, et al. The Therapeutic effect of contezolid in complex intra-abdominal infections [J]. *Infect Drug Resist*, 2024, 17: 3343-3351.
- [41] Jang HC, Kim SH, Kim KH, et al. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(3): 395-401.
- [42] Kaasch AJ, Lopez-Cortes LE, Rodriguez-Bano J, et al. Efficacy and safety of an early oral switch in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): an international, open-label, parallel-group, randomised, controlled, non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(5): 523-534.
- [43] Miyamoto T, Tomoyasu T, and Miyaji K. Successful treatment of pediatric endocarditis and pericarditis due to MRSA with linezolid [J]. *Jpn J Antibiot*, 2011, 64(2): 109-112.
- [44] Mitsutake K, Shinya N, Seki M, et al. Antimicrobial therapy and outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis: a retrospective multicenter study in Japan [J]. *J Infect Chemother*, 2024, 30(9): 860-866.
- [45] Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(5): 415-424.
- [46] McDonald EG, Aggrey G, Aslan AT, et al. Guidelines for diagnosis and management of infective endocarditis in adults: a WikiGuidelines group consensus statement [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(7): e2326366.
- [47] 黄诗喻, 王薇, 朱荻绮等. 复杂性先天性心脏病术后耐甲氧西林金黄色葡萄球菌所致儿童感染性心内膜炎的救治与思考 [J]. *临床儿科杂志*, 2024, 42(8): 728-736.
- Huang SY, Wang W, Zhu DQ, et al. Treatment and reflection of infective endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children after complex congenital heart disease [J]. *Linchuang Erke Zazhi*, 2024, 42(8): 728-736.
- [48] Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2016, 15(1): 41.
- [49] Korotych O, Achar J, Gurbanova E, et al. Effectiveness and safety of modified fully oral 9-month treatment regimens for rifampicin-resistant tuberculosis: a prospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(10): 1151-1161.
- [50] Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of



- highly drug-resistant pulmonary tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 893-902.
- [51] Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(9): 810-823.
- [52] Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(25): 2331-2343.
- [53] World Health Organization. Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: rapid communication [R/OL]. [2025-08-27]. Geneva: WHO, June 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/B09123>.
- [54] Guglielmetti L, Khan U, Velasquez GE, et al. Oral regimens for rifampin-resistant, fluoroquinolone-susceptible tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(5): 468-482.
- [55] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment and care [S/OL]. [2025-08-27]. Geneva: WHO, April 15, 2025. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240107243>.
- [56] Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, Draper HR, et al. Pharmacokinetics, optimal dosing, and safety of linezolid in children with multidrug-resistant tuberculosis: Combined data from two prospective observational studies [J]. *PLoS Med*, 2019, 16(4): e1002789.
- [57] Xiong YJ, Xiao Y, Xie L, et al. Contezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in China: a clinical case series [J]. *Infect Drug Resist*, 2024, 17: 3491-3499.
- [58] Wang J, Nie W, Ma L, et al. Clinical utility of contezolid-containing regimens in 25 cases of linezolid-intolerable tuberculosis patients [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 6237-6245.
- [59] Sun JM, Li J, Xu XH. Successful management of Mycobacterium abscessus pneumonia in a 53-day-old immunocompetent infant [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2024, 109(3): 116296.
- [60] Zhanel GG, Baxter MR, Golden AR, et al. Gram-positive pathogens from Canadian hospitals: 17 years of results from the CANWARD study (2007-23) [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2025, 80(Supplement\_2): ii5-ii14.
- [61] Cortes-Penfield N, and Ryder JH. Should linezolid replace clindamycin as the adjunctive antimicrobial of choice in group a streptococcal necrotizing soft tissue infection and toxic shock syndrome? a focused debate [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(2): 346-350.
- [62] Wu X, Wang C, He L, et al. Antimicrobial resistance profile of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in children reported from the ISPED surveillance of bacterial resistance, 2016-2021 [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1102779.
- [63] Arrieta AC, Ang JY, Espinosa C, et al. Pharmacokinetics and safety of single-dose tedizolid phosphate in children 2 to <12 years of age [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40(4): 317-323.
- [64] Bradley JS, Antadze T, Ninov B, et al. Safety and efficacy of oral and/or intravenous tedizolid phosphate from a randomized phase 3 trial in adolescents with acute bacterial skin and skin structure infections [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40(3): 238-244.
- [65] Mngqibisa R, Fofanov O, Grazioso CF, et al. A phase 3 study of the safety and efficacy of Tedizolid phosphate in patients <12 years of age with acute bacterial skin and skin structure infections [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2025, 44(6): 533-538.
- [66] Li D, Sabato PE, Guiastrenec B, et al. Population pharmacokinetics, exposure-response, and probability of target attainment analyses for tedizolid in adolescent patients with acute bacterial skin and skin structure infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(12): e0089521.
- [67] Wei XC, Zhao MF, Lv HR, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of tedizolid phosphate against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* in children, adolescents, and adults by Monte Carlo simulation [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2025, 40: 15-25.
- [68] Liu HY, Bi XF, Wang YJ, et al. Compassionate use of contezolid in a toddler with severe community-acquired pneumonia induced by *Staphylococcus aureus*: a case report and follow-up [J]. *Front Pediatr*, 2024, 12: 1321447.
- [69] Shi S, Feng B, Li D, et al. Treatment of tuberculous pleurisy with contezolid in a child with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: the first case report [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2024, 43(9): 869-871.
- [70] Ding W, Shen L, Li R, et al. Treatment of pre-extensively drug-resistant tuberculosis in a 4-month-old infant using a regimen of bedaquiline, delamanid, and contezolid [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2025, 44(7): 1729-1734.
- [71] 中国防痨协会《中国防痨杂志》编辑委员会, 首都医科大学附属北京胸科医院/北京市结核病胸部肿瘤研究所, Inspire-CODA 研究组. 康替唑胺治疗结核病专家共识 [J]. *中国防痨杂志*, 2025, 47(2): 123-129. Chinese Anti-Tuberculosis Association; Editorial Board of Chinese Journal of Antituberculosis; Beijing Chest Hospital, Capital Medical University/Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute; Inspire-CODA

- Study Group. Expert consensus on contezolid in the treatment of tuberculosis [J]. *Zhongguo Fanglao Zazhi*, 2025, 47(2): 123-129.
- [72] Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(13): 1129-1140.
- [73] Shao H, Shi D, Dai Y. Linezolid and the risk of QT interval prolongation: a pharmacovigilance study of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2023, 89(4): 1386-1392.
- [74] Metaxas EI, Falagas ME. Update on the safety of linezolid [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2009, 8(4): 485-491.
- [75] Zhu L, Zeng X, Wu Y, et al. Pharmacokinetics and hematologic toxicity of linezolid in children: a prospective, two-center cohort study [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2025, 69(9): e0029425.
- [76] Kato H, Hagihara M, Asai N, et al. A systematic review and meta-analysis of myelosuppression in pediatric patients treated with linezolid for Gram-positive bacterial infections [J]. *J Infect Chemother*, 2021, 27(8): 1143-1150.
- [77] Nambiar S, Rellosa N, Wassel RT, et al. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy in children [J]. *Pediatrics*, 2011, 127(6): e1528-e1532.
- [78] Narita M, Tsuji BT, and Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome [J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(8): 1189-1197.
- [79] Gatti M, Fusaroli M, Raschi E, et al. Serious adverse events with tedizolid and linezolid: pharmacovigilance insights through the FDA adverse event reporting system [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(11): 1421-1431.
- [80] Ozkaya-Parlakay A, Kara A, Celik M, et al. Early lactic acidosis associated with linezolid therapy in paediatric patients [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(4): 334-336.
- [81] Wiener M, Guo Y, Patel G, et al. Lactic acidosis after treatment with linezolid [J]. *Infection*, 2007, 35(4): 278-281.
- [82] Prokocimer P, De Anda C, Fang E, et al. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial [J]. *JAMA*, 2013, 309(6): 559-569.
- [83] Zhao X, Huang H, Yuan H, et al. A Phase III multicentre, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of oral contezolid versus linezolid in adults with complicated skin and soft tissue infections [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(6): 1762-1769.
- [84] Stergiotis M, Ammann RA, Droz S, et al. Pediatric fever in neutropenia with bacteremia-Pathogen distribution and in vitro antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective single-center cohort study [J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0246654.
- [85] Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(10): 1296-1304.
- [86] Smith PF, Birmingham MC, Noskin GA, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant Gram-positive infections in cancer patients with neutropenia [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(5): 795-801.
- [87] Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(5): 597-607.
- [88] Moschovi M, Trimis G, Tsotra M, et al. Efficacy and safety of linezolid in immunocompromised children with cancer [J]. *Pediatr Int*, 2010, 52(5): 694-698.
- [89] Rafailidis PI, Kouranos VD, Christodoulou C, et al. Linezolid for patients with neutropenia: are bacteriostatic agents appropriate? [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009, 7(4): 415-422.
- [90] Mayer K, Hegge N, Molitor E, et al. Comparison of Empiric antibiotic escalation therapy with vancomycin (VAN) versus linezolid (LIN) in patients with febrile neutropenia [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2022, 14(1): e2022032.
- [91] Zhou D, Shi T, Zhao S, et al. Linezolid is safe on platelet count for AML patients during myelosuppression after consolidation chemotherapy [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(4): 755-758.
- [92] Brooks JT, Solans BP, Beranger A, et al. Linezolid pharmacokinetic-anemia modeling in children with rifampicin-resistant tuberculosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 79(6): 1495-502.
- [93] Jones SJ, Nichols KR, DeYoung HL, et al. Linezolid-associated thrombocytopenia in children with renal impairment [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2015, 4(3): 272-275.
- [94] Chen C, Guo DH, Cao X, et al. Risk factors for thrombocytopenia in adult chinese patients receiving linezolid therapy [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2012, 73(6): 195-206.
- [95] Abouelkheir M, Aldawsari MR, Ghonem L, et al. Evaluation of pharmacokinetic target attainment and



- hematological toxicity of linezolid in pediatric patients [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024, 80(11): 1807-1817.
- [96] Yang S, Guo W, Chen M, et al. Prevalence and risk factors for severe linezolid-associated thrombocytopenia in pediatric patients: an analysis of a public database [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(24): e34059.
- [97] Bayram N, Duzgol M, Kara A, et al. Linezolid-related adverse effects in clinical practice in children [J]. *Arch Argent Pediatr*, 2017, 115(5): 470-475.
- [98] World Health Organization. WHO Operational handbook on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [M]. Geneva: WHO, 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>.
- [99] Libershteyn Y, Ethambutol/Linezolid toxic optic neuropathy [J]. *Optom Vis Sci*, 2016, 93(2): 211-217.
- [100] Heidari S, Khalili H. Linezolid pharmacokinetics: a systematic review for the best clinical practice [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(2): 195-206.
- [101] Bandin-Vilar E, Garcia-Quintanilla L, Castro-Balado A, et al. A review of population pharmacokinetic analyses of linezolid [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61(6): 789-817.
- [102] Qin Y, Zhang LL, Ye YR, et al. Parametric population pharmacokinetics of linezolid: a systematic review [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(9): 4043-4066.
- [103] Duan LF, Li JJ, Shen LR, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid in Chinese premature neonates: a population pharmacokinetic analysis and dosage optimization [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2024, 68(11): e0114824.
- [104] Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22(9 Suppl): S153-S157.
- [105] Kearns GL, Jungbluth GL, Abdel-Rahman SM, et al. Impact of ontogeny on linezolid disposition in neonates and infants [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74(5): 413-422.
- [106] Yang M, Zhao L, Wang X, et al. Population pharmacokinetics and dosage optimization of linezolid in critically ill pediatric patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 95(5): e02504-e02520.
- [107] Tian X, Jiang T, Dong L, et al. Population pharmacokinetics and clinical assessment of linezolid in pediatric bacterial infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2025, 69(5): e0129924.
- [108] Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, et al. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(15): 1411-1423.
- [109] Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, et al. Zyvox annual appraisal of potency and spectrum program results for 2006: an activity and spectrum analysis of linezolid using clinical isolates from 16 countries [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 59(2): 199-209.
- [110] Wu F, Zhang XS, 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.
- [111] Lin B, Hu Y, Xu P, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 967311.
- [112] Rao GG, 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.
- [113] 王亚杰, 王晓玲, 钱素云, 等. 利奈唑胺致重症感染患儿血小板减少回顾性分析 [J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(8): 904-907.
- Wang YJ, Wang XL, Qian SY, Yang M. Retrospective analysis of linezolid-associated thrombocytopenia in children with severe infection [J]. *Zhongguo Yaowu Jingjie*, 2022, 19(8): 904-907.
- [114] Huo BN, Wu YE, Shu L, et al. Relationship between linezolid exposure and the typical clinical laboratory safety and bacterial clearance in chinese pediatric patients [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 926711.
- [115] Ogami C, Tsuji Y, To H, et al. Pharmacokinetics, toxicity and clinical efficacy of linezolid in Japanese pediatric patients [J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25(12): 979-986.
- [116] He N, Su S, Yan Y, et al. The benefit of individualized vancomycin dosing via pharmacokinetic tools: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(4): 331-343.
- [117] Mockeliunas L, Keutzer L, Sturkenboom MGG, et al. Model-informed precision dosing of linezolid in patients with drug-resistant tuberculosis [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(4): 753.
- [118] Shi L, Zhang Y, Duan L, et al. Dose optimisation of linezolid in critically ill patients based on a population pharmacokinetic model: a two-centre prospective interventional study [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 62(2): 106881.
- [119] Starp J, Leonhardt A, Zoller M, et al. Towards model-informed precision dosing of intravenous linezolid: a multicentre external evaluation of pharmacokinetic models in critically ill adults [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2025:

- S1198-743X(25)00447-1.
- [120] Velarde-Salcedo R, Pérez-González LF, Rodríguez-Báez AS, et al. Model-informed precision dosing of antimicrobial drugs in pediatrics: experiences from a pilot scale program [J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182(9): 4143-4152.
- [121] Pea F, Cojutti PG, and Baraldo M. A 10-year experience of therapeutic drug monitoring (TDM) of linezolid in a hospital-wide population of patients receiving conventional dosing: is there enough evidence for suggesting TDM in the majority of patients ? [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 121(4): 303-308.
- [122] 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.
- [123] Morata L, De la Calle C, Gomez-Cerquera JM, et al. Risk factors associated with high linezolid trough plasma concentrations [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(9): 1183-1187.
- [124] Souza E, Crass RL, Felton J, et al. Accumulation of major linezolid metabolites in patients with renal impairment [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(5): e00027-20.
- [125] Crass RL, Cojutti PG, Pai MP, et al. Reappraisal of linezolid dosing in renal impairment to improve safety [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(8): e00605-19.
- [126] Shi C, Xia J, Ye J, et al. Effect of renal function on the risk of thrombocytopenia in patients receiving linezolid therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(2): 464-475.
- [127] Kawasuji H, Tsuji Y, Ogami C, et al. Proposal of initial and maintenance dosing regimens with linezolid for renal impairment patients [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2021, 22(1): 13.
- [128] Yang M, Zhao L, Wang X, et al. Population pharmacokinetics and dosage optimization of linezolid in critically ill pediatric patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(5): e02504-20.
- [129] Luque S, Munoz-Bermudez R, Echeverria-Esnal D, et al. Linezolid dosing in patients with liver cirrhosis: standard dosing risk toxicity [J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(6): 732-739.
- [130] Sasaki T, Takane H, Ogawa K, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(5): 1867-1873.
- [131] Sazdanovic P, Jankovic SM, Kostic M, et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(6): 595-600.
- [132] Zhang SH, Zhu ZY, Chen Z, et al. Population pharmacokinetics and dosage optimization of linezolid in patients with liver dysfunction [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(6): e00133-20.
- [133] Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Removal of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(12): 2437-2442.
- [134] 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.
- [135] Roger C, Muller L, Wallis SC, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on renal replacement therapy: comparison of equal doses in continuous venovenous haemofiltration and continuous venovenous haemodiafiltration [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(2): 464-470.
- [136] Soraluca A, Barrasa H, Asin-Prieto E, et al. Novel population pharmacokinetic model for linezolid in critically ill patients and evaluation of the adequacy of the current dosing recommendation [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(1): 54.
- [137] Villa G, Di Maggio P, De Gaudio AR, et al. Effects of continuous renal replacement therapy on linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamics: a systematic review [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 374.
- [138] Kuhn 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.
- [139] De Rosa FG, Corcione S, Baietto L, et al. Pharmacokinetics of linezolid during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(6): 590-591.
- [140] Nikolos P, Osorio J, Mohrien K, et al. Pharmacokinetics of linezolid for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in an adult receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2020, 77(11): 877-881.

(收稿日期/Received : 2025-08-17)

(录用日期/Accepted : 2025-10-21)

(本文编辑: 邹 强)

