

## 利奈唑胺联合常规化疗治疗广泛耐药肺结核的疗效观察

王爱民, 王小军, 董雪松

唐山市第四医院 内科, 河北 唐山 063000

**摘要:** **目的** 探讨利奈唑胺联合常规化疗治疗广泛耐药肺结核的临床效果及安全性。**方法** 选取2010年1月—2014年1月唐山市第四医院收治的广泛耐药结核病患者94例,按治疗方案不同分为对照组(40例)和治疗组(54例)。对照组口服丙硫异烟胺肠溶片,0.25 g/次,2~3次/d;口服盐酸左氧氟沙星胶囊,0.2 g/次,2次/d;口服盐酸乙胺丁醇片,0.75 g/次,1次/d;口服吡嗪酰胺片,0.75 g/次,2次/d;静脉静滴硫酸阿米卡星注射液,0.2 g/次,2次/d。治疗组在对照组基础上,初始静脉滴注利奈唑胺注射液,600 mg/次,2次/d;治疗1~2个月后,根据患者耐受度和不良反应情况改为600 mg,1次/d,或者口服利奈唑胺片,600 mg/次,1次/d。两组患者均治疗4~10个月,平均时间(8.5±0.6)个月。观察两组的临床疗效,比较两组的症状改善时间、SF-36量表评分、复发和转归的情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为45.00%、85.19%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,治疗组空洞缩小时间、空洞闭合时间、痰涂片转阴时间、痰培养转阴时间和痰定量PCR阴转时间均短于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。随访6、12、18个月后,两组SF-36量表评分均上升,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且治疗组SF-36量表评分的升高程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组和治疗组的复发率分别为35.00%、7.41%,转归率分别为30.00%、59.26%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 利奈唑胺联合常规化疗治疗广泛耐药结核病具有较好的临床疗效,可改善临床症状,缩短痰菌阴转时间,改善生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 丙硫异烟胺肠溶片;盐酸左氧氟沙星胶囊;盐酸乙胺丁醇片;吡嗪酰胺片;硫酸阿米卡星注射液;利奈唑胺注射液;利奈唑胺片;广泛耐药肺结核

中图分类号: R978.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)10-1652-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.10.034

## Clinical observation of linezolid combined with conventional chemotherapy in treatment of extensively drug-resistant tuberculosis

WANG Ai-min, WANG Xiao-jun, DONG Xue-song

Department of Internal Medicine, Tangshan Fourth Hospital, Tangshan 063000, China

**Abstract:** **Objective** To explore clinical effect and safety of linezolid combined with conventional chemotherapy in treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. **Methods** Patients (84 cases) with extensively drug-resistant tuberculosis in Tangshan Fourth Hospital from January 2010 to January 2014 were enrolled in this study. According to the difference treatment plan, patients were divided into control group (40 cases) and treatment group (54 cases). Patients in the control group were *po* administered with Protionamide Enteric-coated Tablets, 0.25 g/time, 2 — 3 times daily. And patients in the control group were *po* administered with Levofloxacin Hydrochloride Capsules, 0.2 g/time, twice daily. And patients in the control group were *po* administered with Ethambutol Hydrochloride Tablets, 0.75 g/time, once daily. And patients in the control group were *po* administered with Pyrazinamide Tablets, 0.75 g/time, twice daily. And patients in the control group were *iv* administered with Amikacin Sulfate Injection, 0.2 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Amikacin Sulfate Injection on the basis of the control group, starting dosage was 600 mg/time, once daily. After treatment for 1 — 2 months, according to the patient's tolerance and adverse reactions, the dose was changed to *iv* administered with Amikacin Sulfate Injection, or *po* administered with Amikacin Sulfate Injection, 600 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 4 — 10 months, average time (8.5 ± 0.6) months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and symptoms improvement time, SF-36 scale score, recurrence, and prognosis in two groups were

收稿日期: 2016-06-06

作者简介: 王爱民 (1973—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为结核病的诊断。Tel: 13832810404 E-mail: lzq0135@163.com

compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 45.00% and 85.19%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, cavity shrinking time, cavity closure time, sputum smear negative conversion time, sputum culture negative conversion time, and sputum quantitative PCR negative conversion time in the treatment group were shorter than those in the control group, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment for 6, 12 and 18 months, SF-36 scores in two groups were increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And SF-36 scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). The recurrence rates in the control and treatment groups were 35.00% and 7.41%, respectively, and the recovery rates in the control and treatment groups were 30.00% and 59.26%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Linezolid combined with conventional chemotherapy has clinical curative effect in treatment of extensively drug-resistant tuberculosis, and can improve clinical symptoms, shorten sputum bacteria negative conversion time, improve quality of life, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Protionamide Enteric-coated Tablets; Levofloxacin Hydrochloride Capsules; Ethambutol Hydrochloride Tablets; Pyrazinamide Tablets; Amikacin Sulfate Injection; Linezolid Injection; extensively drug-resistant tuberculosis

文献报道全球范围内每年约有 49 万耐多药肺结核新发病例, 占有结核病的 5.0% 左右, 其中广泛耐药结核病约占耐多药肺结核的 7%<sup>[1]</sup>。目前对广泛耐药结核病的治疗尚缺乏特异性药物, 较多临床研究者<sup>[2-3]</sup>表示, 耐多药肺结核治疗难度大, 控制效果差, 且费用昂贵, 安全性欠佳。利奈唑胺则为噁唑烷酮类抗菌药物, 早期多用于治疗耐万古霉素所致感染, 近期有研究发现, 利奈唑胺有其较好的抗结核分枝杆菌功效, 且与其他抗菌药物无交叉耐药性, 对耐药菌株亦有较高的抗菌活性<sup>[4]</sup>。为探讨利奈唑胺治疗广泛耐药结核病的临床效果及安全性, 唐山市第四医院对近年来收治的广泛耐药结核病患者 94 例的临床资料展开了回顾性研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2010 年 1 月—2014 年 1 月唐山市第四医院收治的广泛耐药结核病患者 94 例作为研究对象。其中男 64 例, 女 30 例; 年龄 32~80 岁, 平均  $(56.7 \pm 10.9)$  岁; 病程 1~10 年, 平均  $(5.6 \pm 2.7)$  年; 病变部位: 右肺 32 例, 左肺 36 例, 双肺 26 例。

纳入标准: (1) 治疗 2 个月内痰培养提示结核分枝杆菌阳性; (2) 药敏试验结果符合广泛耐药结核病标准<sup>[5]</sup>, 至少对一线抗结核药物中利福平、异烟肼耐药, 同时对阿米卡星、卡那霉素等注射类药物及莫西沙星、左氧氟沙星及氧氟沙星类氟喹诺酮类药物耐药; (3) 胸片检查证实肺部有结核病灶, 入组 1 周痰涂片阳性; (4) 临床资料完整, 且签署知情同意书。均完成 16 个月随访调查。

排除标准: (1) 合并严重精神病患者; (2) 合并

严重心肝肾及造血系统疾病者; (3) 合并恶性肿瘤者; (4) 妊娠及哺乳期女性; (5) 对利奈唑胺过敏者; (6) 依从性差, 不能完成随访者。

### 1.2 药物

丙硫异烟胺肠溶片由上海上药信谊药厂有限公司生产, 规格 0.1 g/片, 产品批号 31021739; 盐酸左氧氟沙星胶囊由安徽新世纪药业有限公司生产, 规格 0.1 g/片, 产品批号 8130403031; 盐酸乙胺丁醇片由江苏涟水制药有限公司生产, 规格 0.25 g/片, 产品批号 T11H523; 吡嗪酰胺片由上海黄河制药有限公司生产, 规格 0.25 g/片, 产品批号 41022614; 硫酸阿米卡星注射液由徐州莱恩药业有限公司生产, 规格 2 mL : 0.2 g/支, 产品批号 33020287; 利奈唑胺注射液由费森尤斯卡比公司生产, 规格 300 mL : 600 mg, 产品批号 12C19Z13; 利奈唑胺片由美国辉瑞制药有限公司分包装, 规格 600 mg/片, 产品批号 C121394。

### 1.3 分组和治疗方法

所有患者按治疗方案不同分为对照组 (40 例) 和治疗组 (54 例)。对照组男 28 例, 女 12 例; 年龄 32~79 岁, 平均  $(56.5 \pm 10.4)$  岁; 病程 1~9 年, 平均  $(5.5 \pm 2.3)$  年; 病变部位: 右肺 14 例, 左肺 14 例, 双肺 12 例。治疗组男 36 例, 女 18 例; 年龄 33~80 岁, 平均  $(57.1 \pm 9.9)$  岁; 病程 2~10 年, 平均  $(5.4 \pm 2.8)$  年; 病变部位: 右肺 18 例, 左肺 22 例, 双肺 14 例。两组性别、年龄、病程、病变部位等资料对比差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组参照《耐药结核病规划管理指南》<sup>[6]</sup>给予常规化疗治疗: 口服丙硫异烟胺肠溶片, 0.25 g/次, 2~3 次/d; 口服盐酸左氧氟沙星胶囊, 0.2 g/

次, 2次/d; 口服盐酸乙胺丁醇片, 0.75 g/次, 1次/d; 口服吡嗪酰胺片, 0.75 g/次, 2次/d; 静脉静滴硫酸阿米卡星注射液, 0.2 g/次, 2次/d。治疗组在对照组基础上, 初始静脉滴注利奈唑胺注射液, 600 mg/次, 2次/d; 治疗1~2个月后(加强期), 酌情根据患者耐受度和不良反应情况改为600 mg/次, 1次/d, 或口服利奈唑胺片, 600 mg, 1次/d。两组患者均治疗4~10个月, 平均时间( $8.5 \pm 0.6$ )个月。

#### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[7]</sup>

显效: 临床症状消失, 影像学检查证实病灶吸收, 空洞愈合, 痰结核菌筛查结果阴性; 有效: 临床症状明显改善, 影像学检查病灶有所吸收, 空洞趋向愈合, 痰培养提示结核菌阴性或结核菌较治疗前减少; 无效: 治疗前后患者临床症状无任何变化, 影像学检查病灶未吸收或有新发病灶。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

#### 1.5 观察指标

作肺部X线检查, 记录两组空洞缩小(空洞缩小超过原空洞直径的1/2)时间、空洞闭合(空洞闭合或阻塞完全闭合)时间。留取患者痰液标本, 作痰抗酸染色涂片、痰结核分枝杆菌培养及痰结核分枝杆菌定量聚合酶链式反应(PCR)检测, 提取痰液脱氧核糖核酸(DNA), 作预处理, 制备标准品, 确立PCR实时反应条件, 琼脂糖凝胶电泳, 测序后进行实验, 记录痰涂片转阴时间、痰培养转阴时间、痰定量PCR阴转时间(连续2个月痰菌阴性且不复阳视为痰菌阴转)。

采用健康调查简表(SF-36量表)<sup>[8]</sup>评定患者治疗前及随访6、12、18个月生活质量改善情况, 包括社会功能、心理健康、活力、情绪角色、总体健康等维度, 评分越高, 表示患者生活质量越高。

#### 1.6 不良反应

每周监测患者肝肾功能、血尿常规、凝血指标及心电图, 记录治疗不良反应发生率。

#### 1.7 随访调查

两组均给予为期18个月随访调查, 统计治疗转归(X线检查提示空洞吸收、消散, 病灶缩小或消失, 痰结核菌筛查结果阴性)率及复发(原有咳嗽、咳痰、低热、胸闷、胸痛症状加重, X线胸片发现原有病灶扩大, 痰筛查阳性)率。

#### 1.8 统计学分析

采用SPSS 19.0软件处理研究数据, 计数资料予 $\chi^2$ 检验, 计量资料予 $t$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗效果对比

治疗后, 对照组显效8例, 有效10例, 总有效率为45.00%; 治疗组显效20例, 有效26例, 总有效率为85.19%, 两组总有效率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表1。

### 2.2 两组症状改善时间比较

治疗后, 治疗组空洞缩小时间、空洞闭合时间、痰涂片转阴时间、痰培养转阴时间和痰定量PCR阴转时间均短于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表2。

### 2.3 两组SF-36量表评分比较

治疗前, 两组SF-36量表评分比较差异无统计学意义。随访6、12、18个月后两组SF-36量表评分均上升, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且治疗组SF-36量表评分的升高程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表3。

### 2.4 两组不良反应比较

对照组胃肠道反应14例, 末梢神经炎2例, 尿蛋白强阳性2例, 血液系统不良反应6例, 肝肾功能损害2例; 治疗组胃肠道反应12例, 末梢神经炎6例, 尿蛋白强阳性6例, 血液系统不良反应10例, 两组不良反应比较差异无统计学意义, 见表4。治疗组胃肠道反应均发生于用药3周左右, 利奈唑胺减为600 mg/d静滴后症状消失; 血液系统不良反应表现为贫血、白细胞减少, 停药利奈唑胺, 输血2周后恢复正常, 后改为利奈唑胺600 mg/d静滴后改善; 末梢神经炎患者均给予维生素B<sub>6</sub>补充后症状改善; 尿蛋白强阳性者经对症处理后恢复正常。

### 2.5 两组复发和转归对比

对照组复发14例, 复发率为35.00%; 治疗组复发4例, 复发率为7.41%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组转归12例, 转归率为30.00%; 治疗组转归32例, 转归率为59.26%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表5。

## 3 讨论

广泛耐药结核病指结核病患者感染结核分枝杆菌且体外试验被证实对利福平、异烟肼耐药外, 同时对氟喹诺酮类药物及3种二线抗结核注射药物中至少1种耐药的结核病类型, 属较严重的耐药结核病类型<sup>[9]</sup>。目前尚缺乏有效的治疗药物, 患者病情进展速度快, 临床治疗效果差, 预后多不良。近期

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 40  | 8    | 10   | 22   | 45.00  |
| 治疗 | 54  | 20   | 26   | 8    | 85.19* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组症状改善时间比较

Table 2 Comparison on symptoms improvement time between two groups

| 组别 | n/例 | 空洞缩小时间/d      | 空洞闭合时间/月     | 痰涂片转阴时间/d      | 痰培养转阴时间/d      | 痰定量 PCR 阴转时间/d |
|----|-----|---------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| 对照 | 40  | 56.74 ± 3.79  | 6.97 ± 1.22  | 98.47 ± 16.64  | 87.41 ± 18.57  | 99.78 ± 16.63  |
| 治疗 | 54  | 40.64 ± 5.47* | 4.63 ± 1.47* | 74.23 ± 15.26* | 49.97 ± 20.26* | 73.34 ± 14.26* |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组 SF-36 量表评分比较

Table 3 Comparison on SF-36 scale scores between two groups

| 组别 | n/例 | SF-36 量表评分/分 |                |                |                |
|----|-----|--------------|----------------|----------------|----------------|
|    |     | 治疗前          | 随访 6 个月        | 随访 12 个月       | 随访 18 个月       |
| 对照 | 40  | 43.16 ± 6.43 | 50.26 ± 3.97*  | 56.74 ± 2.47*  | 62.22 ± 3.97*  |
| 治疗 | 54  | 42.67 ± 5.78 | 59.64 ± 4.88*▲ | 66.23 ± 5.05*▲ | 73.36 ± 4.26*▲ |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 胃肠道反应/例 | 末梢神经炎/例 | 尿蛋白强阳性/例 | 血液系统不良反应/例 | 肝肾功能损害/例 |
|----|-----|---------|---------|----------|------------|----------|
| 对照 | 40  | 14      | 2       | 2        | 6          | 2        |
| 治疗 | 54  | 12      | 6       | 6        | 10         | 0        |

表 5 两组复发和转归比较

Table 5 Comparison on recurrence and prognosis between two groups

| 组别 | n/例 | 复发   |       | 转归   |        |
|----|-----|------|-------|------|--------|
|    |     | 例数/例 | 复发率/% | 例数/例 | 转归率/%  |
| 对照 | 40  | 14   | 35.00 | 12   | 30.00  |
| 治疗 | 54  | 4    | 7.41* | 32   | 59.26* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

有研究表明,利奈唑胺有较好的抗结核分枝杆菌作用,同时对耐药菌株有较高的抗菌活性<sup>[10]</sup>。

利奈唑胺属人工合成噁唑烷酮类抗生素,为细菌蛋白质合成抑制剂,该药药物结构和机制均较为独特,对革兰阳性菌抗菌活性高,组织穿透力强,且不良反应少,最早用于治疗革兰阳性球菌所引起

的感染性疾病,包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌引起的医院获得性肺炎、社区获得性肺炎及皮肤软组织感染等<sup>[11]</sup>。与其他抗菌药物不同,利奈唑胺对肽基转移酶活性基本无影响,可抑制核糖体 50s 亚基的 mRNA 基因核苷酸与核糖体结合,阻止细菌 70s 核糖体复合物形成,抑制细菌蛋白质合成,发挥抗

菌作用。范齐文等<sup>[12]</sup>开展体外抗菌试验发现,利奈唑胺对84种结核菌株均有强大的抗菌活性,其最低抑菌浓度高达0.13~0.50 μg/mL, MPC<sub>50</sub>为0.6 mg/L,证实利奈唑胺对耐药菌株与敏感菌株有其同等的抗菌作用,同时耐药几率小。且梁建琴等<sup>[13]</sup>对痰培养阳性且经治的广泛耐药结核病患者均采用利奈唑胺治疗,治疗5个月后发现约有80%的患者痰培养出现阴转,证实利奈唑胺对耐药结核病有其较好的临床效果。

利奈唑胺可通过静脉及口服给药。药动学研究证实,口服利奈唑胺吸收速度快,且安全,生物利用度高达100%,与血浆蛋白结合率为30%左右,有较高的穿透力,药物的30%以原药形式经人体肾脏清除,非肾脏清除率在65%左右,对肾功能不全患者其药代动力学无明显变化,因此对合并轻中度肾功能不全患者均可应用<sup>[14]</sup>。且目前尚未见对利奈唑胺耐药性的报道,均认为其耐药性并不广泛。本研究中,对照组采用广泛耐药结核病常规化疗方案,治疗组则应用利奈唑胺个体化化疗方案,结果发现治疗组总有效率明显高于对照组( $P<0.05$ );同时治疗组各临床症状及影像学病灶吸收及好转时间明显短于对照组,且痰培养阴转时间短,表明利奈唑胺可有效改善患者症状,促进肺部空洞闭合、病灶吸收,加快痰菌阴转。但对利奈唑胺长期应用治疗广泛耐药结核病的安全性尚存在争议。劳穗华等<sup>[15]</sup>对难治性耐多药肺结核患者采用利奈唑胺治疗,持续治疗3~6个月后发现患者出现外周神经炎。也有研究发现,耐多药肺结核患者利奈唑胺治疗后,骨髓抑制发生率较高<sup>[16]</sup>。本研究中,治疗组与对照组治疗不良反应发生情况对比差异无统计学意义,与上述结论有差异,且在给予对症干预或停药后患者症状均改善,不良反应以胃肠道反应多见,可能与强化期使用大剂量利奈唑胺有关。此外,本研究还发现,治疗组治疗6、12、18个月生活质量评分改善情况均优于对照组,表示在广泛耐药结核病患者中,采用利奈唑胺个体化化疗方案对患者中短期生活质量有明显改善。

综上所述,利奈唑胺联合常规化疗治疗广泛耐药结核病具有较好的临床疗效,可改善临床症状,缩短痰菌阴转时间,改善生活质量,具有一定的临

床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] Conradie F, Mabiletsa T, Sefoka M, *et al.* Prevalence and incidence of symmetrical symptomatic peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant TB [J]. *S Afr Med J*, 2013, 104(1): 24-26.
- [2] 孔华丽, 于莹莹, 冯端浩. 耐多药肺结核的临床治疗现状与发展 [J]. 中国医药, 2013, 8(1): 135-136.
- [3] 朱 珠. 中药联合抗结核药治疗难治性肺结核 30 例临床观察 [J]. 河北中医, 2015, 37(3): 393-394, 428.
- [4] 顾 芬, 范黎萍, 黄亚菊, 等. 利奈唑胺治疗广泛耐药肺结核病的效果观察及不良反应的处置 [J]. 中国防痨杂志, 2011, 33(10): 691-692.
- [5] 中华医学会. 临床诊疗指南: 结核病分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 64-86.
- [6] 聂理会, 初乃惠. 《耐药结核病规划管理指南 2011 年更新版》解读 [J]. 中国临床医生, 2013, 41(3): 6-8.
- [7] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74.
- [8] 张 磊, 徐德忠, 黄久仪, 等. SF-36 量表中文版的应用及分级截断点选择的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(1): 69-73.
- [9] 梁 冰, 魏运金, 伍 红, 等. 复治涂阳肺结核患者耐药特点及相关因素分析 [J]. 广东医学, 2013, 34(2): 277-279.
- [10] 盖晓燕, 贺 蓓. 利奈唑胺可有效治疗慢性广泛耐药结核病 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(48): 3416.
- [11] 谢 靖, 丁守华, 刘林飞, 等. 抗结核板式药物治疗肺结核不良反应对照研究 [J]. 实用预防医学, 2013, 20(11): 1288-1291.
- [12] 范齐文, 郭 建, 张慧涨, 等. M/XDR-TB 的快速分子检测和耐药特征分析 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2011, 31(12): 1133-1137.
- [13] 梁建琴, 王金河, 武丽红, 等. 利奈唑胺治疗耐多药肺结核的临床观察 [J]. 中国临床医生, 2014, 42(10): 44-47.
- [14] 龙 波, 于荣国, 王 凌, 等. 利奈唑胺在大鼠血、脑组织和脑脊液中的药代动力学研究 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(1): 119-121.
- [15] 劳穗华, 俞朝贤, 陈 华, 等. 采用利奈唑胺治疗肺结核合并重症肺炎的临床疗效及安全性 [J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(8): 578-580.
- [16] 赵文艳, 张 健. 利奈唑胺的血液系统毒性反应及其防治 [J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(5): 294-298.