

利奈唑胺治疗难治性耐药结核性脑膜炎 1 例及文献复习

陈晓红, 吴国兰, 林剑东, 吴迪

(福建省福州肺科医院 结核科, 福州 350008)

【摘要】目的: 提高对利奈唑胺治疗难治性耐药结核性脑膜炎的认识。方法: 报道 1 例利奈唑胺治疗难治性耐药结核性脑膜炎患者的临床表现、影像所见、治疗和预后, 并复习相关文献进行讨论。结果: 患者为青年女性, 临床表现为发热、头痛, 影像学提示“双肺弥漫性粟粒性阴影、脑实质弥漫性结节影、脑积水”, 脑脊液培养结核分枝杆菌阳性, 药敏提示耐多药, 应用利奈唑胺后, 患者临床症状逐渐缓解, 肺部阴影吸收, 脑脊液多次培养均阴性, 随访至今, 未再复发。结论: 利奈唑胺在耐药结核性脑膜炎中可能有较好地应用前景。

【关键词】 利奈唑胺; 结核性脑膜炎; 耐药

【中图分类号】 R52; R969.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2018)04-0029-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.007

Effects of linezolid in the treatment of a patient with refractory drug-resistant tuberculous meningitis: one case report and literature review

CHENG Xiao-hong, WU Guo-lan, LIN Jian-dong, WU Di

(Tuberculosis Department, Fuzhou Pulmonary Hospital of Fujian, Fuzhou 350008, China)

【Abstract】 **Objective:** To improve the understanding of the effect of linezolid in the treatment of refractory drug-resistant tuberculous meningitis. **Methods:** Clinical manifestations, imaging findings, treatment and prognosis of patients with linezolid in the treatment of refractory drug-resistant tuberculous meningitis were reported and the related literatures were reviewed. **Results:** The patient was a young woman, whose clinical manifestations were fever and headache, the imaging findings showed diffuse shadow of miliary nodules in double lungs and brain, hydrocephalus. Cerebrospinal fluid culture was positive for mycobacterium tuberculosis, and showed multi drug-resistant. After treatment of linezolid, clinical symptoms, including headache, high fever, etc, were all relieved. Abnormality of cerebrospinal fluid was improved. Abnormality lung shadow absorption and CSF cultures were negative for several times. No recurrence was observed. **Conclusion:** Linezolid could be used effectively in the treatment of patients with refractory drug-resistant tuberculous meningitis.

【Key words】 linezolid; tuberculous meningitis; drug-resistant

难治性耐药性结核病尤其是耐多药结核病(multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB)和广泛耐药结核病(extensively drug resistant tuberculosis, XDR-TB)的治疗困扰着广大结核病防治工作者, 大家一直在努力寻找新的抗结核治疗用药与方法。利奈唑胺(linezolid)作为抗结核病化疗用药, 尤其是难治性耐药性结核病治疗用药, 越来越多地被大家应用和重视, 也起到良好效果。现将福建省福州肺科医院(以下简称我院)应用利奈唑胺治疗耐药性

难治性结核性脑膜炎病例 1 例报道如下。

1 临床资料

患者女性, 17 岁, 因“反复发热 40 d, 加剧伴头痛 10 余天。”为主诉于 2010 年 8 月 27 日第 1 次就诊福建省福州肺科医院(以下简称我院)。初为间断发热, 多为低热, 以午后及夜间多见, 体温最高 38℃, 伴咽痛、盗汗、乏力, 曾于当地医院按感冒诊治后热退, 未进一步诊治。入院前 10 余天出

【收稿日期】 2018-03-20

【基金项目】 福州市临床重点专科建设项目经费资助(项目编号 201510302)

【作者简介】 陈晓红, 女, 大学本科, 主任医师; 研究方向: 结核病学。E-mail: cxhong6886@126.com

现头痛，呈阵发性钝痛，额顶部明显，并逐渐加重，伴眼部胀痛，偶有复视，仍发热，体温最高达 39.2°C ，午后及夜间多见，伴盗汗、乏力、消瘦，体重呈进行性减轻，约减轻 5 kg ，伴恶心、呕吐胃内容物，偶有咳嗽、咳少许白黏痰，就诊外院予抗炎、降颅压处理，无好转，腰穿提示颅内感染，急转我院。入院后即摄胸部CT示“双肺弥漫性粟粒性阴影”（图1），头颅MRI示“脑实质弥漫性结节影”（图2），诊断为“结核性脑膜炎、血行播散性肺结核”，予“3HRZE/15HRE”（其中H-异烟肼、R-利福平、Z-吡嗪酰胺、E-乙胺丁醇）方案抗结核及对症支持等治疗。2010年9月1日行腰椎穿刺术，测颅内压为 $170\text{ mmH}_2\text{O}$ ；脑脊液常规：无色、清；WBC $146 \times 10^6 \cdot \text{L}^{-1}$ ，小淋巴细胞11%，嗜中性粒细胞86%，单核粒细胞3%，潘氏球蛋白（+），总蛋白 $730.31\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，葡萄糖 $2.36\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，氯化物 $111.36\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，抗酸杆菌、新型隐球菌检查阴性。脑脊液培养无细菌生长。治

疗后症状改善，复查胸部CT及颅脑MRI（图3）均提示病灶较前明显吸收，但2010年10月9日脑脊液结核菌培养回报示：阳性，药敏提示异烟肼（INH）、利福平（RFP）、乙胺丁醇（EMB）及链霉素（SM）均耐药，且治疗过程中多次出现肝功能异常、胃肠道反应等多种不良反应，调整抗结核方案为“3AkHL2PasZE/15HL2DZE”（其中Ak-阿米卡星、L-利福喷丁、Pas-对氨基水杨酸钠、D-对氨基水杨酸钠异烟肼），期间出现反复头痛、恶心、呕吐等症状，持续颅内压增高，波动于 $300\text{ mmH}_2\text{O}$ 左右，转诊北京胸科医院，多次脑脊液培养结核分枝杆菌均阳性，2010年12月1日调整抗结核方案为“24PasAkMfxZE”（其中Mfx-莫西沙星），口服小剂量肾上腺皮质激素，并鞘内注射异烟肼 $0.1\text{ g}+$ 地塞米松 3 mg （每周2次），2个月后因耳鸣听力下降，停用Ak，改为丙硫异烟胺（Th，Pto），病情逐渐好转，于2011年9月带药出院，继续按“PasThMfxZE”抗结核药物治疗。

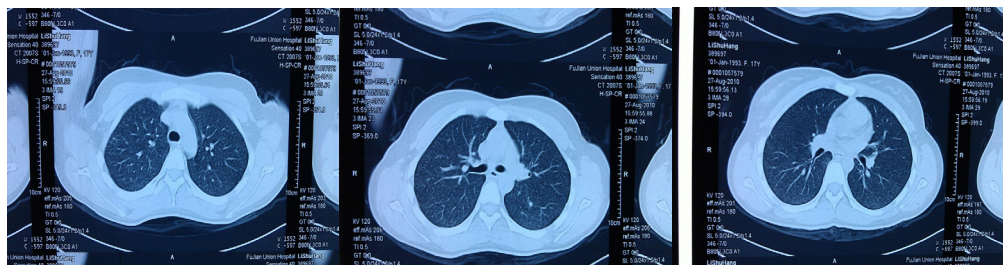


图1 胸部CT（2010.8.27）：两肺野见多发大小不等粟粒状、小结节状及小斑片状密度增高影



图2 头颅MRI（2010.8.27）：脑实质多发结节



图3 头颅MR(2010.10.28)：结核脑治疗后，双侧大脑半球对称，实质性未见明显信号。各脑沟、脑池见稍增宽、变深，脑室系统稍扩大

2011年9月20日患者开始出现逐渐进展的头痛、头晕,2011年10月6日始多次人事不省、四肢抽搐、小便失禁,颅脑CT示脑积水(图4),腰穿示颅内压220 mmH₂O,脑脊液常规:无色、清;WBC $76 \times 10^6 \cdot L^{-1}$,小淋巴细胞37%,嗜中性粒细胞53%,单核粒细胞3%,潘氏球蛋白(+),总蛋白1394.5 mg $\cdot L^{-1}$,葡萄糖1.89 mmol $\cdot L^{-1}$,氯化物114.78 mmol $\cdot L^{-1}$ 。2011年10月17日行储液囊置入及侧脑室外引流术,仍浅昏迷、反复发热,原抗结核方案“PasThMfxZE”治疗基础上加上“利奈唑胺、阿莫西林克拉维酸钾”及抗癫痫等对症治疗,继续鞘内注射异烟肼0.1 g+地塞米松3 mg(每周2次)。2011年12月27日脑脊液培养结核分枝杆菌阳性,对异烟肼(INH)、利福平(RFP)、乙胺丁醇(EMB)及链霉素(SM)均敏感。加异烟肼、利福平抗结核治疗,因出现顽固的恶心、呕吐,反复肝功能异常,逐渐调整药物,最后确定巩固治疗方案为“DMfxL₂Amx/ClvZ”,其中利奈唑胺用药和鞘内注射3个月,病情好转,2012年8月20日复查颅脑CT示脑积水明显好转(图5),2012年10月自行停药。

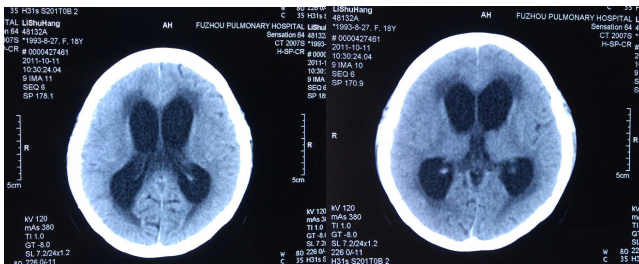


图4 头颅CT(2011.10.12):脑室明显扩大,考虑脑积水,双侧脑室旁脑白质密度减低,双侧基底节区可疑小斑片状低密度影

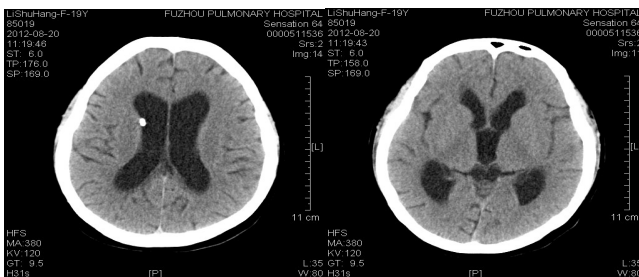


图5 头颅CT(2012.8.20):脑积水明显好转

2012年11月9日患者再次因“头痛、胡言乱语伴呕吐3 d”入院。查体:生命征平稳。神清,对答不切题,满月面容,躯干及四肢均可见紫纹,

全身皮肤黏膜未见皮疹、瘀点及紫癜。双侧瞳孔等大等圆,直径约4 mm,对光反射灵敏。颈抵抗,双肺呼吸音清,双肺未闻及干湿性啰音。心律齐,未闻及杂音。腹平软,四肢肌力及肌张力正常,生理反射存在,病理反射未引出,巴氏征、克氏征、布氏征阴性。外院摄颅脑CT示“脑积水(导水管狭窄)”(图6)。入院诊断:结核性脑膜炎;脑积水。入院后行腰椎穿刺术,查脑脊液及侧脑室穿刺液常规均示白细胞、蛋白数高,葡萄糖明显减低,氯化物正常,检测到多量抗酸杆菌(图7),TB-DNA阳性。诊断为结核性脑膜炎(复发)、脑积水,于2012年11月15日始予“3PasHRMfxAmx/ClvZ/15HRDMfxZ”方案抗结核治疗。治疗2周,病情无改善,复查脑室液常规见白细胞及蛋白数较前明显升高,氯化物减低,加用利奈唑胺(600 mg q12h 静脉滴注)、阿米卡星(0.4 g qd)加强抗结核治疗,脑脊液指标逐渐改善。但加药后2周后出现白细胞计数、红细胞计数和血红蛋白数减低(见表1),加用鲨肝醇升白细胞后稍改善。加药后24 d开始出现血小板计数减少,加药1个月时全血细胞均减低,将利奈唑胺减至600 mg qd 静脉滴注,余抗结核药继续应用。利奈唑胺减量后3 d白细胞、血小板数回升,红细胞数及血红蛋白数仍进行性减低;减量后1周白细胞、血小板计数再次减低,予人粒细胞刺激因子升白、利可君升血小板。第60天和第75天时血常规均提示重度贫血,分别输注悬浮红细胞;治疗第80天复查白细胞、红细胞、血红蛋白再次减低,停用利奈唑胺,停药1周后复查白细胞、血小板计数正常,红细胞计数及血红蛋白数亦较前改善,停用利奈唑胺17 d血细胞数及血红蛋白基本正常;期间患者无皮肤黏膜出血和脏器出血表现,无溶血性贫血表现,多次查凝血指标均在正常范围内。

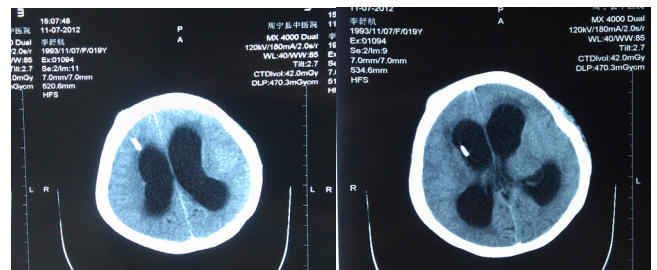


图6 头颅CT(2012.11.7):脑积水明显加剧(导水管狭窄)

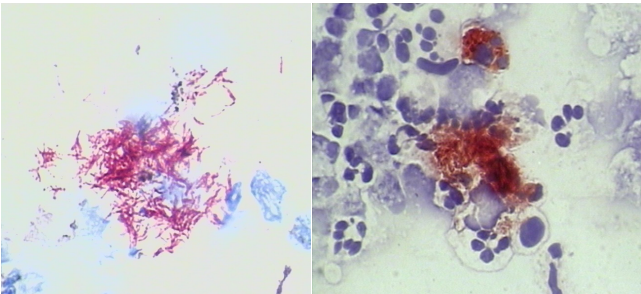


图7 2012.11.27, 脑脊液离心涂片检出较多抗酸杆菌, 脑脊液结核菌抗原检测(免疫化学染色法): 结果阳性

表1 血常规变化情况表

日期	白细胞 ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	红细胞 ($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	血红蛋白 ($g \cdot L^{-1}$)	血小板 ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	备注
2012.11.22	5.5	3.06	111	178	
2012.12.11	2.83	3.25	119	119	加用鲨肝醇
2012.12.21	4.02	3.43	113	95	
2012.12.28	2.71	3.16	103	68	人粒细胞刺激因子、利奈唑胺减量
2012.12.31	4.84	3.09	96	95	
2013.01.08	2.4	2.10	65	40	
2013.01.10	9.63	2.38	72	92	
2013.01.26	3.53	1.81	54	264	输红细胞
2013.02.01	6.26	2.79	83	229	
2013.02.14	2.34	1.52	44	167	输红细胞
2013.02.19	2.87	2.31	66	157	停利奈唑胺
2013.02.25	4.91	2.70	78	229	
2013.03.26	5.73	4.51	124	162	

2013年2月14日患者开始出现双足部麻木, 程度进行性加重, 后出现双下肢膝关节以下麻木、疼痛, 走路踩棉花感, 加用维生素B₁、B₆、甲钴胺营养神经, 停用INH, 1周后双下肢麻木减轻, 再次加用异烟肼(0.3 g, qd), 加药3d后双下肢麻木再次加剧, 伴疼痛明显, 夜里无法入睡, 停用异烟肼和利奈唑胺。查肌电图示: ①上下肢周围神经源性损害; ②双上肢交感皮肤反应异常, 双下肢交感皮肤反应未见异常。加用神经生长因子, 逐渐好转。2013年3月29日脑脊液培养回报非结核分枝杆菌阳性。加用“乙胺丁醇、克拉霉素”加强抗非结核分枝杆菌。期间因肝功能异常、胃肠道反应等原因, 反复调整用药, 最后巩固治疗方案为“EL₂MfxAmx/ClvClr”, 2015年11月30日结束抗结核治疗。随访至今, 肺部、颅脑未出现病灶复发, 脑脊液检查基本正常, 无结核菌及非结核分枝杆菌检出, 但脑积水、颅内压增高反复出现, 先后于双

侧脑室行“储液囊置入及侧脑室外引流术”5次, “侧脑室-腹腔分流术”2次, 目前仍间断脑室外引流中, 偶头痛、头晕, 生活能自理。

2 讨论

利奈唑胺为噁唑烷酮类抗菌药物, 是继磺胺类和喹诺酮类后上市的又一类全新合成抗菌药物, 该药主要用于控制耐万古霉素革兰阳性球菌所引起的感染。最近研究显示, 利奈唑胺具有良好的抗结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)作用, 对耐药菌株也显示了强大的抗菌活性, 利奈唑胺可有效治疗MTB感染, 并对非复制MTB有杀菌作用。其抗MTB的作用机制为与MTB核糖体50S亚基结合, 抑制mRNA与核糖体连接, 阻止70S起始复合物的形成, 从而在翻译的早期阶段抑制细菌蛋白质合成。由于该药独特的作用特点, 所以与其他的蛋白合成抑制剂间无交叉耐药。该药与常用抗结核药物也无交叉耐药。在体外也不易诱导细菌耐药性的产生。具有良好的组织穿透力, 可进入脑脊液, 其生物利用度接近100%; 具有良好的肺渗透性, 肺泡上皮表面衬液、肺泡巨噬细胞和支气管黏膜中的浓度分别为25.1、8.1和10.7 mg·L⁻¹。能有效到达组织器官, 有效杀灭结核菌。自2005年以来, 陆续出现利奈唑胺联合其他抗结核药物治疗耐药结核病和重症结核病的报道, 虽然使用剂量和疗程不同, 但均取得了较好的治疗效果。一项meta分析结果显示, 采用利奈唑胺疗法的148例MDR-TB患者中, 有66.99%的患者已成功治愈^[1]。同年Sotgiu等^[2]的meta分析显示, 对MDR-TB患者采用利奈唑胺疗法治愈率达81.8%。世界卫生组织(WHO)在耐药结核病相关指南中将利奈唑胺列为抗结核药物, 而在2016年《耐药结核病治疗指南》中将其归为MDR-TB的核心治疗药物^[3]。中国防痨协会组织编写的《耐药结核病化学治疗指南(2015年)》中将利奈唑胺列为重要抗结核药物^[4]。中华医学会结核病学分会于2018年1月发表的《利奈唑胺抗结核治疗专家共识》中, 利奈唑胺被推荐应用于利福平耐药结核病、耐多药结核病(MDR-TB)、泛耐药结核病(XDR-TB)及耐药、重症、难治性结核性脑膜炎(TBM)^[5]。但如何规范应用、防范和及时发现处理不良反应、防止滥用和耐药性的产生等问题, 需要重视。

本病例为1难治性耐药性结核性脑膜炎病例,

先后应用多种药物联合抗结核治疗, 其中病情严重难以控制时先后应用利奈唑胺各 3 个月和 80 d, 第 1 次 3 个月治疗顺利, 未发生不良反应, 第 2 次治疗期间出现全血细胞减低, 将利奈唑胺减量及对症治疗后继续出现白细胞、红细胞计数及血红蛋白数减低, 停药后全血细胞数逐渐恢复正常。患者在应用利奈唑胺同时联合应用莫西沙星、异烟肼、利福平、阿米卡星、阿莫西林、克拉维酸等多种药物抗结核治疗。据药物说明书显示莫西沙星、异烟肼、阿米卡星、克拉维酸均可引起白细胞、血小板减少等不良反应, 但本例患者在停用利奈唑胺而继续应用莫西沙星等其他并用抗结核药物时, 白细胞、红细胞计数及血小板数逐渐恢复正常, 考虑其血液系统不良反应由利奈唑胺所致。在患者全血细胞减少时, 虽然高度怀疑利奈唑胺所致的药物不良反应, 因该患者为难治性结核性脑膜炎, 绝大多数抗结核药均已使用过, 且多数药物使用时间均较长, 目前可供选择的药物受限, 不得不在密切监测相关指标和处理不良反应下继续使用利奈唑胺, 直到实在不宜使用时停药, 也取得了良好疗效。在既往的临床研究中发现, 因严重不良反应而停用利奈唑胺的比例为 15.81%, 骨髓抑制(贫血、白细胞减少, 血小板减少)的发生率为 32.93%, 严重患者需要输血治疗^[6-7]。

文献报道利奈唑胺最常见的不良事件还有: 周围神经炎或视神经损害的发生率为 29.92%, 多个报道显示神经病变为不可逆性^[6-7]; 消化系统不良反应腹泻(发生率为 2.8% 至 11%)、恶心呕吐(发生率为 3.4% 至 9.6%); 头痛(发生率为 0.5% 至 11.3%); 少见不良反应有口腔念珠菌病、阴道念珠菌病、味觉改变、肝功能异常(包括丙氨酸转氨酶升高、天冬氨酸转氨酶升高、碱性磷酸酶升高、总胆红素升高等)及肾功能损害等^[6-7]; 此外, 近年来也出现血清素综合征、乳酸酸中毒等^[8]罕见不良反应的报道。

利奈唑胺治疗耐药结核病剂量和疗程是大家关注的另外一个问题, 目前, 关于利奈唑胺的剂量和疗程尚无统一标准。

对于治疗 RR-TB、MDR-TB 及 XDR-TB, 文献报道的利奈唑胺的疗程为 1~36 个月, 剂量为 300~1 200 mg·d⁻¹。利奈唑胺开始治疗的剂量一般为 1 200mg·d⁻¹, 4~6 周后减量为 600 mg·d⁻¹, 如出

现不良反应还可减为 300 mg·d⁻¹, 长期应用时患者均能耐受^[6-7]。小剂量(300~600 mg·d⁻¹)的给药方式也可取得良好的疗效^[9-10]。减少利奈唑胺的剂量可降低骨髓抑制的发生率, 但不能降低神经系统不良反应的发生率^[11]。因此, 《利奈唑胺抗结核治疗专家共识》推荐剂量与疗程为: ①降阶梯疗法: 利奈唑胺初始剂量为每次 600 mg, 每天 2 次, 4~6 周后减量为每次 600 mg, 每天 1 次; 如果出现严重不良反应还可减为每天 300 mg, 甚至停用; 口服或静脉滴注均可, 同时服用维生素 B₆; 总疗程为 9~24 个月。②中低剂量疗法: 利奈唑胺剂量为 600 mg·d⁻¹, 如果出现严重不良反应时可减为 300 mg·d⁻¹, 甚至停用; 口服或静脉滴注均可, 同服维生素 B₆; 总疗程为 9~24 个月。儿童 RR-TB、MDR-TB、XDR-TB: 12 岁以上儿童建议的利奈唑胺剂量为每次 10 mg·kg⁻¹, 每 8 h 1 次, 不宜超过 900 mg·d⁻¹; 10~12 岁儿童建议的利奈唑胺剂量为每次 10 mg·kg⁻¹, 每 12 h 1 次, 不宜超过 600 mg·d⁻¹; 总疗程为 9~24 个月。口服或静脉滴注均可^[5]。对于治疗 TBM, 文献报道重症 TBM 患者在标准四联(异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺)抗结核方案基础上加用利奈唑胺(每次 600 mg, 每 12 h 1 次)治疗 4 周时可显著改善患者的格拉斯哥评分、体温、脑脊液糖/同步血糖比值及脑脊液中白细胞计数^[12]。而对于疗效不佳的儿童 TBM 患者加用利奈唑胺 10 mg·kg⁻¹ 每 8 h 1 次(12 岁以下儿童)或 600 mg, 每 12 h 1 次(12 岁及以上儿童)也能改善神经系统症状, 减少住院时间等^[13]。《利奈唑胺抗结核治疗专家共识》推荐剂量与疗程为: 成人、12 岁及以上儿童患者建议给予利奈唑胺 600 mg, 每 12 h 1 次, 静脉滴注或 600 mg, 每天 2 次, 口服; <12 岁儿童建议按每次 10 mg·kg⁻¹, 每 8 h 1 次, 静脉滴注或口服, 不宜超过 600 mg·d⁻¹。总疗程不超过 2 个月^[5]。

对于含利奈唑胺的化疗方案的制定, 专家共识强调: 在具有可靠药敏试验结果的情况下, 利奈唑胺应与至少 3 种对患者分离菌株具有体外敏感性的药物联合组成化疗方案。在缺乏可靠药物敏感性试验结果时, 利奈唑胺至少与 4 种可能对患者分离菌株敏感的药物联合组成化疗方案。利奈唑胺不可单独添加至一种已经失败的化学治疗方案中^[5]。避免滥用利奈唑胺用于治疗结核病, 防止耐药性的产生。

同时,临床上在使用利奈唑胺期间需注意不良反应的监测,尤其为长疗程、高剂量和高龄患者用药,用药1个月内需每周监测血常规,以后2周复查一次血常规。如贫血和血小板减少进行性加重,则减量使用或停药,并密切监测血常规,以便及时发现血液系统异常。同时密切监测和观察其他不良反应的发生发展,及时发现,及时处理。

【参考文献】

- [1] Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2012(16):447-454.
- [2] Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis[J]. Eur Respir J, 2012(40):1430-1442.
- [3] World Health Organization. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update). WHO/HTM/TB/2016.04[M]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [4] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015年)[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(5):421-469.
- [5] 中华医学会结核病学分会. 利奈唑胺抗结核治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(1):14-19.
- [6] Tang S, Yao L, Hao X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China[J]. Eur Respir J, 2015, 45(1):161-170.
- [7] Agyeman A A, 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.
- [8] 韦志英. 利奈唑胺的临床安全性研究概述[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2010, 16(4):227-229.
- [9] Nam H S, Koh W J, Kwon O J, et al. Daily half-dose linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant tuberculosis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 33(1):92-93.
- [10] Koh W J, Kwon O J, Gwak H, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis[J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 64(2):388-391.
- [11] Yew W W, Leung C C. How should we treat "difficult" multidrug-resistant tuberculosis[J]. Chest, 2009, 135(2):587-588.
- [12] Sun F, Ruan Q, Wang J, et al. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(10):6297-6301.
- [13] Li H, Lu J, Liu J, et al. Linezolid is associated with improved early outcomes of childhood tuberculous meningitis[J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(6):607-610.

量和单位的正确表述

文章中量和单位的表述,请按照《中华人民共和国国家标准(GB3100~3102—1993)量和单位》书写,如 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (物质的量浓度), m (米), g (克), mg (毫克), L (升), d (天), h (小时), min (分钟), s (秒)。统计学符号用斜体表示,如样本数(n),概率(P),标准差(s), t 检验, F 检验, χ^2 检验,相关系数(r)。对于非法定计量单位,采用在其后加括号注明其与法定计量单位之间的换算系数,如血压单位 mmHg 需用括号注明其与压力法定计量单位 kPa 之间换算关系($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$);离心速率单位用 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 或 g ,不用 rpm 。在一个组合单位符号内不用斜线,改用负幂次方表示,例如 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 不能写为 mg/kg/d 或 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。量符号一般采用单个斜体拉丁字母或希腊字母,如浓度 $C(\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$,质量浓度 $\rho(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$,质量分数 W ,体积分数 V ;相对分子质量 M_r ,相对原子质量 A_r ;非物理量的单位(如个、次、件、人等)可用中文表示。具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版(人民军医出版社2001年出版)。

——摘自本刊2018年投稿须知