1例儿童输注万古霉素致全血细胞减少症合并迟发型药物热的病例分析Δ

陈晓旭[1*]，吴非燃[2]，李洪盟[1]，荆自伟[1]，张　辉[3#]（1.郑州大学第一附属医院药学部，郑州　450052；2.河南省洛阳正骨医院脊柱微创外科，郑州　450016；3.郑州大学第一附属医院小儿外科，郑州　450052）

中图分类号　R969.3；R978.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）17-2139-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.17.16

摘　要　目的　准确识别万古霉素较罕见的药品不良反应（ADR）——全血细胞减少症，以促进该药的安全使用。**方法**　通过1例化脓性髋关节炎患儿静脉输注万古霉素后发生全血细胞减少症合并迟发型药物热的病例报告，采用Naranjo评分结合文献资料，评估该ADR与治疗药物的关系及其可能的发生机制，提出儿童患者合理使用万古霉素的建议。**结果与结论**　该患儿发生的全血细胞减少症合并迟发型药物热与万古霉素的关联性为“很可能”。临床上全血细胞减少症合并迟发型药物热与感染加重导致的发热、血细胞减少较难区分，医护人员应提高对全血细胞减少症等万古霉素较罕见ADR的警觉性，药师应协助医护人员及时甄别ADR。儿童输注万古霉素初始剂量宜从60 mg/（kg·d）开始，且应在首次用药后48 h进行血药浓度监测并及时调整剂量，使万古霉素谷浓度维持在5～15 mg/L，以防止因血药浓度过高导致ADR的发生；对于万古霉素使用超过1周的患儿，应定期复查血常规，一旦发生全血细胞减少应立即停药，并根据情况给予对症治疗。

关键词　万古霉素；儿童；全血细胞减少症；迟发型药物热；病例分析

Analysis of a case of pancytopenia complicated with delayed drug fever induced by vancomycin infusion in a child

CHEN Xiaoxu[1], WU Feiran[2], LI Hongmeng[1], JING Ziwei[1], ZHANG Hui[3] (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Dept. of Minimal Invasive Spinal Surgery, Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450016, China; 3. Dept. of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To accurately identify the rare adverse drug reactions (ADR) of vancomycin-pancytopenia in order to promote its safe use. **METHODS** Through a case report of a child with suppurative hip arthritis who developed pancytopenia combined with delayed drug fever caused by intravenous infusion of vancomycin, Naranjo score method and related literature were used to summarize the association between the ADR and vancomycin and its possible mechanism, and suggestions for rational use of vancomycin in pediatric patients were put forward. **RESULTS & CONCLUSIONS** The association of pancytopenia combined with delayed drug fever and vancomycin in this child is “very likely”. In clinical practice, it is difficult to distinguish between pancytopenia combined with delayed drug fever from fever and hematopenia caused by aggravation of infection. Medical staff should increase their awareness of vancomycin rare ADR such as pancytopenia, and pharmacists should assist medical staff in timely screening for ADR. The initial dose of vancomycin infusion for children should start from 60 mg/(kg·d), and the blood concentration should be monitored 48 h after the first infusion and the dose should be adjusted in time to maintain the valley concentration of vancomycin at 5-15 mg/L to prevent the occurrence of ADR caused by excessive blood concentration. For children who have been using vancomycin for more than one week, the blood routine should be rechecked regularly. Once pancytopenia occurs, the drug should be stopped immediately, and symptomatic treatment should be given according to the situation.

KEYWORDS　vancomycin; children; pancytopenia; delayed drug fever; case analysis

万古霉素是一种糖肽类抗菌药物，临床主要用于治疗革兰氏阳性球菌引起的严重感染，尤其是甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA）引起的感染。其常见药品不良反应

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82003956）；河南省医学科技攻关计划（联合共建）项目（No.LHGJ20190277）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：医院药学、临床药理。电话：0371-66967015。E-mail：xiaoxuC_hust@163.com

＃**通信作者**　主治医师，硕士。研究方向：小儿骨科。电话：0371-66967252。E-mail：297069266@qq.com

（adverse drug reaction，ADR）为过敏反应、红人综合征、肾毒性、耳毒性等[1]。随着万古霉素在临床的广泛应用，关于药物热[2]和一些罕见且严重的ADR如中性粒细胞减少[1]、血小板减少[3]、Stevens-Johnson综合征[4]等陆续被报道。迄今为止，国内外关于万古霉素导致全血细胞减少症的报道仅有5例[4—8]，其中1例为16个月大的幼儿，其余均为成年人。

本文针对1例10岁化脓性髋关节炎患儿输注万古霉素导致全血细胞减少症合并迟发型药物热的发生及治疗过程进行介绍，并结合相关指南及文献资料进行分析，旨在提高临床医务人员对全血细胞减少症等万古霉素罕见ADR的敏感性，为临床安全用药提供参考。

1 病例资料

男性患儿，10岁，体重35 kg。2022年2月患儿无诱因出现左髋关节疼痛，无发热，于当地县医院门诊就医，行磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）示：左侧髋关节积液，滑膜炎（？）；经口服药物治疗（具体不详）后，疼痛进行性加重，后入院治疗（具体药物不详）。住院期间患儿持续发热，峰值39.8 ℃，发热时伴左髋关节胀痛，考虑左髋关节化脓性感染。后患儿转至市级医院，给予抗感染、营养、退热等对症治疗，于3月1日行左髋关节超声引导下穿刺术，穿刺液培养出金黄色葡萄球菌，建议手术治疗。患儿于3月5日转入河南省洛阳正骨医院，于3月6日开始经验性使用阿米卡星、头孢西丁联合抗感染治疗，于3月8日行“左髋关节化脓性感染切开清理术+左髋关节感染引流术”，术后脓液送检，培养出甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌（methicillin-sensitive *S. aureus*，MSSA）（对青霉素、氨苄西林、红霉素耐药），继续上述抗感染治疗。患儿症状减轻、病情稳定后，于4月1日出院，出院后口服头孢地尼2周。

患儿于2022年4月20日出现左髋关节胀痛，活动受限，进行性加重，于4月29日到郑州大学第一附属医院（以下简称“我院”）就诊，以“左髋部疼痛2月余”为代主诉入院。入院查体：急性面容，神志清，精神可，双下肢血运良好，肌力及肌张力正常，左腹股沟区可见一长约6 cm手术瘢痕，愈合良好，左髋关节及周围压痛明显，4字试验阳性，体温36.5 ℃；实验室检查示：白细胞计数（white blood cell count，WBC）6.15×10^9个/L，中性粒细胞计数（neutrophil count，NEUT）3.51×10^9个/L，血小板计数（platelet count，PLT）367×10^9个/L，血红蛋白（hemoglobin，HGB）含量134.5 g/L，红细胞计数（red blood cell count，RBC）4.81×10^{12}个/L，C反应蛋白（C-reaction protein，CRP）含量11.07 mg/L，红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）33 mm/h，降钙素原（procalcitonin，PCT）含量0.036 ng/mL；双髋CT示：左侧股骨头及髋臼骨质破坏，髋关节周围组织肿胀。初步诊断：左侧髋关节化脓性感染；左侧股骨头坏死。主要给予患儿抗感染及营养骨质治疗，于4月30日下午开始输注万古霉素0.35 g+0.9%氯化钠注射液100 mL，q6 h（0：00、6：00、12：00、18：00），ivgtt，鹿瓜多肽8 mg+5%葡萄糖注射液250 mL，qd，ivgtt。用药1周后，患儿症状明显减轻，左髋活动度基本正常，无疼痛、压痛等不适，5月9日髋关节MRI示：左侧股骨头骨质破坏，左侧髋臼、左侧股骨颈、左侧大小股骨转子间骨髓水肿；左侧髋关节腔积液。5月10日实验室复查示：WBC 4.57×10^9个/L，NEUT 2.76×10^9个/L，PLT 235×10^9个/L，HGB含量126.0 g/L，RBC 4.59×10^{12}个/L，ESR 16 mm/h，CRP含量2.15 mg/L，PCT含量0.059 ng/mL。5月12日骨盆正位数字X线摄影示：左侧股骨头及髋臼骨质破坏并关节囊肿胀。5月14日清晨患儿突发高热，热峰39.8 ℃，口服布洛芬混悬液配合物理降温后，体温降至38 ℃。5月15日患儿持续发热，热峰40 ℃，行物理降温、口服布洛芬混悬液对症处理，效果不佳。5月16日清晨患儿仍发热，于6：00左右急查血常规示：WBC 1.23×10^9个/L，NEUT 0.40×10^9个/L，PLT 100×10^9个/L，HGB含量112.0 g/L，RBC 4.14×10^{12}个/L。遂请儿童血液内科医师及临床药师会诊，考虑不排除再生障碍性贫血、急性白血病等血液系统疾病，不排除ADR，建议检测万古霉素血药浓度并停用万古霉素。临床医师采纳会诊意见，立即停用万古霉素，并于当日12：00送检血样，复查血常规、CRP、PCT及肝肾功能，行骨髓穿刺活检术并行骨髓培养。血常规等检查示：WBC 1.34×10^9个/L，NEUT 0.49×10^9个/L，PLT 115×10^9个/L，HGB含量115.0 g/L，RBC 4.39×10^{12}个/L；CRP含量18.55 mg/L，PCT含量0.200 ng/mL；电解质、肝肾功能正常；万古霉素血药谷浓度9.13 mg/L。骨髓涂片结果示：活跃骨髓象，粒系比、红系比、淋巴细胞比值均正常。肌骨超声示：左侧髋关节积液（中等量）；左侧髋关节髂腰肌深方混杂回声伴局部骨皮质破坏（考虑感染所致）。骨髓及血液细菌培养结果为阴性。5月17日，患儿体温36.4 ℃，精神可。5月18日行超声引导下左髋关节腔穿刺术，液体送检，细菌培养结果为阴性。5月19日，复查血常规示：WBC 3.46×10^9个/L，NEUT 1.50×10^9个/L，PLT 162×10^9个/L，HGB含量122.0 g/L，RBC 4.50×10^{12}个/L。患儿病情好转，于5月22日出院，出院后口服头孢地尼胶囊（0.1 g，tid）2周。6月8日患儿于我院门诊复查，髋关节平扫MRI示：左侧股骨头骨质破坏，左侧髋臼、左侧股骨颈、左侧大小股骨转子间骨髓水肿，与5月9日MRI结果相比水肿范围减小。7月12日电话随访，患儿体温正常，无不适，于当地医院复查血常规示血细胞计数正常。患儿主要血细胞检查结果见表1。

表1　患儿主要血细胞检查结果

日期	WBC/（10^9个/L）	NEUT/（10^9个/L）	PLT/（10^9个/L）	HGB/（g/L）	RBC/（10^{12}个/L）
2022-04-29（用药前1天）	6.15	3.51	367	134.5	4.81
2022-05-10（用药第11天）	4.57	2.76	235	126.0	4.59
2022-05-16（6:00）（用药第17天）	1.23	0.40	100	112.0	4.14
2022-05-16（12:00）（停药第1天）	1.34	0.49	115	115.0	4.39
2022-05-19（停药第4天）	3.46	1.50	162	122.0	4.50
2022-07-12（停药第58天）	7.59	4.86	239	156.0	5.25

注：表中“药”指万古霉素。

2　分析与讨论

2.1　万古霉素与全血细胞减少伴发热的关联性评价

全血细胞减少一般指外周血中白细胞、血小板及血红蛋白（红细胞）水平均低于正常值[9]。儿童全血细胞减少症在临床较常见，常见诱因为再生障碍性贫血、急性白血病等疾病以及病毒或细菌严重感染等[10]。在儿童感染性疾病的治疗过程中，万古霉素引起的迟发型药物热合并全血细胞减少症与感染加重导致的发热、血细胞减少较难区分。本例患儿在输注万古霉素第11天时，与用药前相比，WBC、NEUT、PLT及HGB均有所下降；用药第17天时，与用药前相比，WBC、NEUT、PLT、HGB分别下降约80%、89%、73%、17%，其中NEUT下降最严重。停药后骨髓、血液及关节穿刺液的细菌培养结果为阴性，排除了感染加重的可能。骨髓涂片结果排除了再生障碍性贫血、急性白血病等血液系统疾病。之前使用的头孢西丁、阿米卡星等抗生素间隔时间较长，基本可以排除这些药物引起的ADR。查阅鹿瓜多肽说明书及文献均未显示其可致血细胞减少[11—12]。本例患儿发热时身体及精神状态良好，且停用万古霉素后，在未给予其他抗感染治疗的情况下，体温在24 h内恢复正常，排除了感染加重导致的发热。另外，鹿瓜多肽说明书及文献报道显示其可致药物热[11]，但患儿出现发热至体温恢复正常的过程中并未停用该药，可排除鹿瓜多肽引起药物热的可能。

万古霉素说明书显示其ADR可能有发热（发生率0.1%～2%）、多种血细胞减少（发生率＜0.1%）；且万古霉素所致药物热[2,13]和全血细胞减少症[5—8]均有文献报道。文献指出，万古霉素引起的药物热多发生在用药第7～15天，停药后1～3 d内可自行消退[14—15]。本例患儿在使用万古霉素第15天时出现发热，停用万古霉素后24 h内体温恢复正常，与文献报道一致。患儿停用万古霉素后24 h内复查血常规，血细胞计数即有回升趋势，停药第4天血常规基本恢复正常，说明万古霉素与该ADR的出现和消失符合时间相关性。根据我国ADR因果关系判定标准[16]，将万古霉素与该ADR的关联性判定为“很可能”。根据Naranjo评分法[17]判定该ADR与药物有关的因果关系，得分为7分（表2），提示为“很可能”有关。

2.2　万古霉素致全血细胞减少症合并迟发型药物热的可能机制

万古霉素引起的迟发型药物热合并白细胞及中性粒细胞减少近年来逐渐有报道[18—20]，较多学者认为万古霉素导致的药物热是免疫介导的超敏反应[19]，即万古霉素与抗体结合形成免疫复合物，刺激粒细胞释放内源性致热因子，从而导致机体发热[2]。较多证据支持万古霉素引起的血小板减少是由于免疫介导的半抗原抗体形成[3]，即万古霉素在体内作为半抗原与血小板膜上的膜糖蛋白（glycoprotein，GP）Ⅱb或GP Ⅲa结合形成免疫复合物，刺激机体生成万古霉素依赖性血小板抗体，该抗体与抗原结合发生免疫反应，进而导致血小板结构破坏与功能丧失，最终引起血小板数量骤减[21—23]。全血细胞减少症是万古霉素较罕见的ADR，近年来国内外仅有5例报道[4—8]，多为成年人，机制尚不明确，主流假说主要有直接的骨髓抑制和免疫介导机制[6—7]。一些患者在骨髓活检时发现了粒细胞增生及发育不良，提示万古霉素可能有直接的骨髓抑制作用[4—5]。2020年文献报道1例16个月大的骨髓炎患儿在输注万古霉素2周时出现全血细胞减少，停药后其血细胞计数迅速恢复，较符合免疫介导机制[7]。该患儿出现全血细胞减少后进行了骨髓活检，骨髓涂片结果正常，且在未给予其他药物干预的情况下，停药24 h内全血细胞水平即有所回升，停药第4天基本恢复正常，此现象也更倾向于免疫介导机制。综上，万古霉素导致的迟发型药物热与全血细胞减少症可能是单一机制也可能是复杂的多机制并存，具体尚待进一步研究。

表2　万古霉素引起患儿全血细胞减少症合并迟发型药物热的Naranjo评估结果

相关问题	问题分值			患者评分情况	
	是	否	未知	得分	得分理由
1. 以前有类似的报道吗？	+1	0	0	+1	说明书及以往文献均有提及类似ADR
2. ADR是否使用可疑药物后发生的？	+2	−1	0	+2	该ADR是在使用万古霉素后发生的
3. ADR是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解？	+1	0	0	+1	该ADR在停用万古霉素后1～3 d内缓解
4. ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现？	+2	−1	0	0	患者停药后未再次用药
5. 是否存在其他原因引起该ADR？	−1	+2	0	+2	未查到鹿瓜多肽引发全血细胞减少症的报道，且患儿检查检验结果排除感染加重及血液系统疾病
6. 该ADR是否在应用安慰剂后重复出现？	−1	+1	0	0	患者未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度？	+1	0	0	0	血药浓度未达到毒性浓度
8. 随剂量增加（或减少）ADR是否加重（或减轻）？	+1	0	0	0	未测定
9. 患者是否曾暴露于该药或同类药出现类似反应？	+1	0	0	0	未知
10. 是否存在任何客观证据证实该反应？	+1	0	0	+1	患者血常规及体温监测值可证实该反应
总分				7	

2.3 用药方案评价

本例患儿在2022年3月8日的药敏试验结果提示致病菌为MSSA，在手术及应用阿米卡星、头孢西丁、头孢地尼等抗感染治疗后病情复发；临床医师考虑为耐药菌的产生，于是在4月29日患儿收入我院后，直接经验性选用万古霉素进行治疗。由于MRSA感染的化脓性关节炎预后差，较多学者认为经验性使用抗生素应覆盖MRSA，待细菌培养及药敏结果回示后应立即切换敏感抗生素[24—25]。输注万古霉素1周后患儿症状缓解，用药第11天复查CRP、ESR等指标下降至正常，但患儿后续未及时进行细菌培养及药敏试验，直到用药第17天发生全血细胞减少症而停药。停药后患儿的关节穿刺液及骨髓、血液细菌培养结果均为阴性，肌骨超声提示左侧髋关节有中等量积液。临床上治疗骨关节感染一般需用抗生素4～6周[26—27]，近年来较多研究支持早期抗感染治疗由静脉用药转为口服抗生素[24]，其中第二、三代头孢菌素类药物推荐用于怀疑MRSA感染的化脓性髋关节炎患儿，这是由于儿童骨组织中的血供丰富，口服抗生素也可达到较好的抗炎效果[25]。因此本例患儿在停用万古霉素后继续服用头孢地尼2周。结合其病史资料及治疗效果，说明药品遴选基本合理。

本例患儿万古霉素用量为10 mg/kg，q6 h，符合药品说明书推荐剂量。发生ADR后，测量其万古霉素血药浓度为9.13 mg/L，符合《中国万古霉素治疗药物监测指南（2020更新版）》（以下简称《指南》）推荐范围[28]。近年来国内外指南、共识推荐儿童按照15 mg/（kg·d），q6 h的初始剂量给药[28—32]。《指南》建议：1个月～18岁儿童，于首次用药48 h后进行血药浓度监测，推荐万古霉素谷浓度维持在5～15 mg/L[28]。有文献指出，儿童使用40 mg/（kg·d）的保守剂量可能难以达到预期效果，使其错过最佳治疗时机[31]。本例患儿采用40 mg/（kg·d）的保守剂量持续用药16 d，直到发生ADR停药，由于用药期间未监测血药浓度，对于万古霉素何时达到推荐血药浓度、是否延缓治疗效果，均无法评判。

2.4 万古霉素导致ADR的临床管理

在明确为万古霉素导致的ADR后，应综合评估患者的病情及致病菌等，考虑停药或抗生素降级治疗，如本例患儿停药后口服头孢地尼继续治疗。若感染严重且未被控制时，则考虑选用替代药物，如对于MRSA所致的感染，除万古霉素外，相关指南常推荐其他药物如利奈唑胺、达托霉素、替考拉宁、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶等[28,32—33]。选用替代药物时，首要注意替代药物与万古霉素的交叉过敏性，如替考拉宁与万古霉素的结构相似、存在交叉过敏反应，万古霉素不耐受的患者用替考拉宁时发生ADR的风险较高，尤其容易发生WBC、NEUT减少[2—3]。但有文献报道1例成人患者使用万古霉素引起NEUT减少后换用替考拉宁，NEUT逐渐回升，未再复发[34]；1例16个月大幼儿在使用万古霉素引起全血细胞减少症后换用替考拉宁，同时给予皮下注射粒细胞集落刺激因子、输注红细胞等，未再出现ADR[7]。若万古霉素因病情需要不可替代时，需注意监测血常规并给予对症治疗。

3 总结

本例患儿应用万古霉素40 mg/（kg·d）治疗，用药11 d时复查血常规发现WBC、NEUT、PLT及HGB与用药前相比均有所下降，除HGB 126.0 g/L稍低于正常值外，其余血细胞计数基本在正常范围内，并未引起临床医师警觉；用药15 d时患儿出现高热，临床医师怀疑感染加重并于用药第17天复查患儿血常规，发现其全血细胞明显减少，临床药师参与会诊，结合患儿病历和查阅资料，指出发热及全血细胞减少症可能为万古霉素ADR，建议停用万古霉素并检测血药浓度，临床医师采纳建议。后续临床药师持续跟踪患儿诊疗过程，结合资料判断全血细胞减少症及药物热与万古霉素的相关性为“很可能”。关于万古霉素引起的迟发型药物热[2]及单一血细胞减少的病例近年来逐渐被报道，且既往资料显示，该药导致的白细胞减少、中性粒细胞减少以及血小板减少等多发生在用药7 d后，停药以及对症治疗可及时缓解[3,18—19]。万古霉素引起的全血细胞减少症较罕见，尤其是儿童患者。本例患儿在用药第11天时，全血细胞计数已经出现下降趋势，提示临床医护人员在患者长期应用万古霉素时，应注意监测其血常规。

结合本病例及相关资料，建议临床药师应加强儿童合理使用万古霉素的宣教。一方面让医务人员熟悉全血细胞减少症等万古霉素罕见ADR，提高医务人员对万古霉素罕见ADR的敏感性；特别是对于病程中患者感染得到缓解后再次出现的发热、血细胞减少，不要盲目认为是新发感染或感染加重，从而造成误诊[35]。另一方面，建议儿童使用万古霉素的初始剂量从60 mg/（kg·d）开始，且应在首次用药后48 h进行血药浓度监测并及时调整剂量，使万古霉素谷浓度维持在5～15 mg/L，以防止因血药浓度过高导致ADR的发生；对于万古霉素使用超过1周或有万古霉素用药史的患儿，还应定期复查血常规，一旦发生全血细胞减少应立即停药，并根据情况给予对症治疗。

参考文献

[1] RUBINSTEIN E，KEYNAN Y. Vancomycin revisited-60 years later[J]. Front Public Health，2014，2：217.

[2] 刘娟，张晶，杨艳玲，等. 32例万古霉素致药物热文献病例分析[J]. 中国合理用药探索，2021，18（9）：24-27.

[3] 张金红，余林芳，侯微，等. 万古霉素致血小板减少症的研究进展[J]. 中国医院药学杂志，2022，42（15）：1607-1612.

[4] ROCHA J L，KONDO W，BAPTISTA M I，et al. Uncommon vancomycin-induced side effects[J]. Braz J Infect

Dis,2002,6(4):196-200.
[5] GUPTA S,SHARMA S,MENON N,et al. Case report of vancomycin-induced pancytopenia[J]. Rev Soc Bras Med Trop,2016,49(2):258-259.
[6] 章斌,董云玲,解莹馨,等. 万古霉素致腹膜透析患者全血细胞减少的用药分析与不良反应监护[J]. 药学实践杂志,2021,39(2):169-173.
[7] LENG B,YAN G Q,LI T Y,et al. Vancomycin-induced reversible pancytopenia and rash in a 16-month-old boy with osteomyelitis:a case report [J]. Int J Clin Pharmacol Ther,2020,58(4):242-246.
[8] CARMICHAEL A J,AL-ZAHAWI M F. Drug points:pancytopenia associated with vancomycin[J]. BMJ,1986,293(6554):1103.
[9] 陈辉,刘力,陈森. 儿童全血细胞减少症的临床特征及病因分析[J]. 医学信息,2020,33(13):99-102,105.
[10] 张坤龙,王宁玲. 131例儿童全血细胞减少病因分析[J]. 安徽医学,2020,41(1):53-55.
[11] 周晓霞. 鹿瓜多肽注射剂不良反应89例[J]. 临床合理用药杂志,2015,32(11):98-99.
[12] 于大海,程梅,李蓓. 32例鹿瓜多肽注射剂不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒,2011,8(6):373-375.
[13] 刘桦,肖向勤,范国荣. 注射用盐酸万古霉素致药物热1例[J]. 中国临床药学杂志,2021,30(2):143-145.
[14] 吴迎峰,叶继锋. 1例万古霉素导致儿童药物热的药学监护[J]. 儿科药学杂志,2021,27(2):49-51.
[15] 余英琳,彭怀东. 万古霉素致迟发型药物热合并白细胞与血小板减少[J]. 中南药学,2022,20(2):473-474.
[16] 陈静静,钱佩佩,曹凯,等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. 中国药事,2020,34(8):988-992.
[17] 郑飞跃,吴燕,饶跃峰,等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药学杂志,2012,47(8):650-652.
[18] 杨莹,卓少宏,赖宏志,等. 万古霉素致儿童白细胞减少不良反应分析[J]. 中国实用医药,2017,12(8):137-138.
[19] 邱刚,刘芳琳,张芸,等. 万古霉素致药物热伴血细胞减少案例分析[J]. 中国药物应用与监测,2020,17(3):210-212.
[20] SMITH P F,TAYLOR C T. Vancomycin-induced neutropenia associated with fever:similarities between two immune-mediated drug reactions[J]. Pharmacotherapy,1999,19(2):240-244.
[21] VON DRYGALSKI A,CURTIS B R,BOUGIE D W. Vancomycin-induced immune thrombocytopenia[J]. N Engl J Med,2007,356(9):904-910.
[22] KENNEY B,TORMEY C A. Acute vancomycin-dependent immune thrombocytopenia as an anamnestic response[J]. Platelets,2008,19(5):379-383.
[23] TOWHID S T,SCHMIDT E M,TOLIOS A,et al. Stimulation of platelet death by vancomycin[J]. Cell Physiol Biochem,2013,31(1):102-112.
[24] 陈佳元,王恩波. 儿童化脓性髋关节炎的诊治研究进展[J]. 中国骨与关节杂志,2022,11(2):117-121.
[25] S.C.斯威曼. 马丁代尔药物大典[M]. 2版. 李大魁,金有豫,汤光,等译. 北京:化学工业出版社,2014:155-156.
[26] CASTELLAZZI L,MANTERO M,ESPOSITO S. Update on the management of pediatric acute osteomyelitis and septic arthritis[J]. Int J Mol Sci,2016,17(6):855.
[27] CARTER K,DOERN C,JO C H,et al. The clinical usefulness of polymerase chain reaction as a supplemental diagnostic tool in the evaluation and the treatment of children with septic arthritis[J]. J Pediatr Orthop,2016,36(2):167-172.
[28] 何娜,苏珊,翟所迪,等.《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020更新版)》解读[J]. 临床药物治疗杂志,2021,19(1):12-16.
[29] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. 中华传染病杂志,2012,30(11):641-646.
[30] 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[J]. Clin Infect Dis,2011,52(3):e18-e55.
[31] 高萍,张华年,陈渝军,等. 万古霉素在患儿治疗中给药剂量与谷浓度的评估[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(6):1393-1396.
[32] 郭珊,舒赛男. 儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染治疗的临床实践指南[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(10):803-806.
[33] BROWN N M,BROWN E M,Guideline Development Group. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA):updated guidelines from the UK[J]. J Antimicrob Chemother,2021,76(6):1377-1378.
[34] SANCHE S E,DUST W N,SHEVCHUK Y M. Vancomycin-induced neutropenia resolves after substitution with teicoplanin[J]. Clin Infect Dis,2000,31(3):824-825.
[35] 王凡,王金永. 万古霉素致难治性药物热伴白细胞减少误诊一例[J]. 国际妇产科学杂志,2021,48(6):714-717.

(收稿日期:2023-01-11 修回日期:2023-08-14)
(编辑:胡晓霖)