美罗培南致婴儿先天性心脏病术后发热性中性粒细胞减少症1例及文献挖掘分析Δ

吴　凡[1*]，李世思[2]，孟　方[1]，徐文秀[1#]（1.云南省阜外心血管病医院药剂科，昆明　650032；2.云南省阜外心血管病医院心外科，昆明　650032）

中图分类号　R969.3；R978.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）18-2304-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.18.20

摘　要　目的　为临床安全使用美罗培南提供参考。**方法**　临床药师基于1例婴儿先天性心脏病术后使用美罗培南发生发热性中性粒细胞减少症的病例进行不良反应关联性分析；检索中英文数据库，对美罗培南诱发血液系统不良反应的个案报道进行归纳分析；再对美国FDA不良事件报告系统中相关不良事件风险信号进行挖掘分析，总结美罗培南致血液系统不良反应的特点。**结果**　临床药师采用Naranjo's评估量表对该患儿发热性中性粒细胞减少症与美罗培南的关联性进行评价，结果为“很可能”。文献分析共纳入16例患者，其中有1例为发热性中性粒细胞减少症；有13例患者的不良反应是危及生命、需要紧急治疗的4级严重不良反应；所有患者均在停药后好转。数据挖掘结果显示，美罗培南致血液系统不良事件的中位发生时间是6 d；新生儿血小板减少、血管内溶血、粒细胞计数降低是不良事件风险强度排前3位的信号。**结论**　临床使用美罗培南抗感染初期可能诱发严重危及生命的血液系统不良反应，尤其对于婴幼儿和老人、使用较高剂量美罗培南、既往抗菌药物过敏、基础疾病复杂、联用较多抗菌药物、用药后出现高热和出血的患者，临床应予以密切监护。

关键词　美罗培南；发热性中性粒细胞减少症；血液系统；不良事件；药学监护；FDA不良事件报告系统；数据挖掘

A case of febrile neutropenia caused by meropenem in an infant after congenital heart surgery and data mining analysis

WU Fan[1], LI Shisi[2], MENG Fang[1], XU Wenxiu[1] (1. Dept. of Pharmacy, Fuwai Yunnan Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Kunming 650032, China; 2. Dept. of Cardiac Surgery, Fuwai Yunnan Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Kunming 650032, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide a reference for the safe clinical use of meropenem. **METHODS** The relationship of adverse reactions was analyzed based on a case of febrile neutropenia after using meropenem in an infant after congenital heart surgery by clinical pharmacists. By retrieving Chinese and English databases, case reports of adverse reactions induced by meropenem in blood system were summarized and analyzed. Relevant risk signals of adverse events were excavated from the FDA Adverse Event Reporting System, and the characteristics of meropenem-induced hematologic adverse reactions were summarized. **RESULTS** This case was assessed as "very likely" according to the Naranjo's assessment scale by clinical pharmacists. A total of 16 patients were included in the literature analysis, of which one was febrile neutropenia, 13 patients had grade 4 serious adverse reactions that were life-threatening or required urgent treatment. All adverse reactions improved after drug withdrawal. Data mining revealed that the median occurrence time of hematologic adverse events induced by meropenem was 6 d; neonatal thrombocytopenia, intravascular hemolysis and neutrophil count decrease were the top 3 signals of risk intensity for adverse events. **CONCLUSIONS** Early use of meropenem may induce serious life-threatening hematological adverse reactions, especially in infants and elderly, those who use higher doses of meropenem, those who have previous antibiotic allergies, those with complex underlying diseases, those who use multiple antibiotics in combination, and those who experience high fever and bleeding after medication. Close monitoring should be provided in clinical practice.

KEYWORDS　meropenem; febrile neutropenia; hematologic system; adverse event; pharmaceutical monitoring; FAERS; data mining

Δ **基金项目**　云南省临床医学研究中心重大科技专项计划项目（No.202102AA310002）；云南省教育厅科学研究基金项目（No.2024J0-263）；云南省卫生健康委临床医学中心建设项目（No.FZX2019-06-01）

* **第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：980580741@qq.com

\# **通信作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：987218250@qq.com

美罗培南是一种具有广谱抗菌活性的药物，对大多数革兰氏阳性菌、阴性菌均有良好的抗菌活性。随着抗菌药物使用强度上升、耐药菌株逐渐增多，美罗培南作为耐药革兰氏阴性菌所致感染的一线治疗药物，已被越来越多地应用于医院获得性肺炎、败血症等严重且复杂感染的临床治疗[1]。美罗培南基于碳青霉烯母核，在C-1β位有1个甲基，对人肾脏上皮细胞的肾脱氢肽酶Ⅰ高度稳定，因此被认为安全性较好[2]。但一项美国的大型回顾性队列研究显示，相较亚胺培南/西司他丁，美罗培南的不良反应更常见[3]。基于美国FDA不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）的碳青霉烯类药物不良反应研究也提示，美罗培南是该类药物中不良反应报告占比最高的药物（52.92%）[4]。此外，美罗培南诱发药源性骨髓抑制、血小板减少、中性粒细胞减少的病例报道亦逐年增多[5-7]。鉴于美罗培南在院内感染和重症感染治疗中的重要地位，提高医务人员对其诱发血液系统不良反应的认知能力和甄别意识显得尤为重要。本文通过报道1例婴儿使用美罗培南期间出现严重发热性中性粒细胞减少症的案例，对该药引起的血液系统不良反应进行深入挖掘分析，以期为其临床安全应用提供参考。

1　病例介绍与治疗过程

患儿，男性，7个月，身高71 cm，体重8 kg，因先天性心脏病于2023年10月11日入院。入院诊断为房室间隔缺损、先天性肺动脉瓣狭窄。既往有青霉素过敏史。

10月18日，患儿在全麻低温体外循环下行部分型心内膜垫缺损组织补片矫治术、肺动脉瓣成形术、卵圆孔未闭修补术。术前检查示各实验室指标无异常，术后予血管活性药物、维持水电解质平衡等常规治疗。

10月20日，患儿出现发热，最高体温达38.2 ℃，实验室检查示血细胞计数在正常范围内，但C反应蛋白（47.33 mg/L）、降钙素原（0.301 ng/mL）较术前明显升高，予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠0.4 g，q8 h泵入，患儿体温逐渐降至正常。

10月21日，患儿行实验室检查，结果示血细胞计数在正常范围内，C反应蛋白、降钙素原有所下降，分别为32.87 mg/L、0.196 ng/mL。

10月24日，患儿呼吸道标本培养结果示存在中等量的大肠埃希菌，对头孢哌酮钠舒巴坦钠中介，对美罗培南敏感，遂停用头孢哌酮钠舒巴坦钠，予注射用美罗培南15 mg/kg，q8 h（以0.9%氯化钠注射液为溶剂配制成质量浓度为6 mg/mL的药液，持续静脉泵入2 h）。

10月25日，患儿用药24 h后出现反复发热，最高体温达38.7 ℃，但患儿无上呼吸道症状，血氧饱和度、心率、血压均无异常，C反应蛋白为9.08 mg/L，降钙素原为0.120 ng/mL，较前明显下降，肺部影像学未见感染病灶，无感染加重表现，呼吸道病原核酸检查未发现继发病毒感染；实验室检查示白细胞总数、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值均低于正常值，遂立即予重组人粒细胞刺激因子注射液5 μg皮下注射对症治疗。

10月26日，患儿仍反复高热，最高体温达39.0 ℃，实验室检查示白细胞总数、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、红细胞总数均低于正常值。临床药师会诊认为：（1）患儿应用抗菌药物期间炎症标志物水平显著降低，未见严重细菌感染或其他感染表现，提示抗感染方案有效；（2）使用头孢哌酮钠舒巴坦钠期间，患儿未发热，且用药后炎症标志物水平明显降低，故可继续使用头孢哌酮钠舒巴坦钠；（3）反复高热和血细胞计数明显降低出现在换用美罗培南后，且不停用美罗培南可能导致重组人粒细胞刺激因子注射液疗效不佳，故建议停用美罗培南，必要时排除血液系统疾病的可能。医师接受该建议，立即停用美罗培南，换用头孢哌酮钠舒巴坦钠0.4 g，q8 h泵入。

10月28日，患儿体温正常，但白细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、红细胞计数仍低于正常值，再次使用重组人粒细胞刺激因子注射液5 μg皮下注射对症治疗。

10月30日，患儿术后恢复良好，体温正常，实验室检查示白细胞、中性粒细胞、红细胞计数均恢复正常，且整体呈上升趋势，呼吸道标本培养未见细菌生长，准予出院。

11月20日电话随访，患儿出院后体温正常，于当地儿童医院复查无异常。

患儿入院后体温和血细胞变化情况见图1。

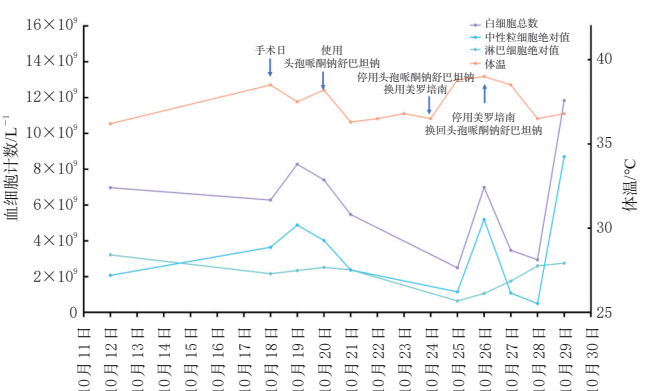


图1　患儿入院后体温和血细胞变化情况

2　美罗培南致本例不良反应的因果关系评价

本例患儿术后予血管活性药物、糖皮质激素和利尿补钾等常规治疗药物（如异丙托溴铵、乙酰半胱氨酸、布地奈德、呋塞米、螺内酯、枸橼酸钾等），均未见不适。患儿先后2次应用头孢哌酮钠舒巴坦钠，使用期间体温、实验室检查结果均正常，虽然该药也有致全血细胞减少的报道，但临床药师根据国家药品不良反应监测中心《药品不良反应报告和监测工作手册》的关联性评价标准评

估后认为，该不良反应与头孢哌酮钠舒巴坦钠的关联性不大。本例患儿应用美罗培南后出现高热，白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、红细胞计数均严重下降，予重组人粒细胞刺激因子注射液后疗效不佳，停用美罗培南并再次使用重组人粒细胞刺激因子注射液后白细胞、中性粒细胞、红细胞计数逐渐恢复至正常范围。美罗培南药品说明书载明，该药可导致患者发生发热性中性粒细胞减少症、粒细胞缺乏症、白细胞减少等不良反应；既往也有其致血液系统指标降低的文献报道[8]。临床药师采用Naranjo's评估量表[9]对本例患儿不良反应与美罗培南的关联性进行评价，最终评分为7分，即两者关联性为“很可能”。结果见表1。

表1　Naranjo's药物不良反应评估表评价结果

相关问题	问题分值			回答	得分
	是	否	未知		
先前是否有该不良反应的结论性报告?	1	0	0	是	1
该不良反应是否是在使用可疑药物后发生?	2	−1	0	是	2
在停药或应用拮抗剂后该不良反应是否得到缓解?	1	0	0	是	1
再次使用可疑药物后该不良反应是否重复出现?	2	−1	0	未知	0
是否存在能单独引起该不良反应的其他原因?	−1	2	0	否	2
在应用安慰剂后该不良反应是否重复出现?	−1	1	0	未知	0
在血液或其他体液中药物是否达到毒性浓度?	1	0	0	未知	0
该不良反应是否随剂量增加或减少而出现相应的加重或缓解?	1	0	0	未知	0
患者是否因使用同种或同类药物而出现过类似反应?	1	0	0	未知	0
是否存在任何客观证据证实该反应?	1	0	0	是	1
总分值[a]					7

a：总分值≥9分，表明该药物与不良反应肯定相关；总分值5～8分为很可能有关；总分值1～4分为可能有关；总分值≤0分为可疑[9]。

3　美罗培南致血液系统不良反应的文献分析

本研究分别以“美罗培南”“不良反应”“发热性中性粒细胞减少症”“白细胞减少症”“Merrem”“meropenem”“adverse effect”“febrile neutropenia”“leukopenia”等为中、英文关键词，检索中国知网、万方数据、谷歌学术、PubMed等数据库，纳入明确记录美罗培南致血液系统不良反应的个案报道。

最终，本研究共纳入美罗培南致血液系统不良反应的个案报道16例[8,10−24]，国内11例、国外5例（表2）。这16例患者年龄集中在0～9周和40～90岁，均因严重感染使用美罗培南后出现不良反应。其中，报道最多的是中性粒细胞和血小板计数下降，有1例为发热性中性粒细胞减少症；有13例患者的不良反应是危及生命、需要紧急治疗的4级严重不良反应。美罗培南致血液系统不良反应最早出现在用药第2天，最晚出现在用药第25天。但这些患者多因出现如出血、紫癜、高热、寒战等严重不良反应后，临时送检才发现血液系统指标异常，故美罗培南致血液系统不良反应的具体发生时间仍有待进一步确认。所有报道中，患者的血细胞水平均在停用美罗培南后的1 d～2个月内恢复正常。

4　美罗培南致血液系统不良反应的FAERS数据挖掘

鉴于既往FAERS分析研究未对美罗培南致血液系统不良事件进行深入挖掘，本研究以“Merrem”“merope-

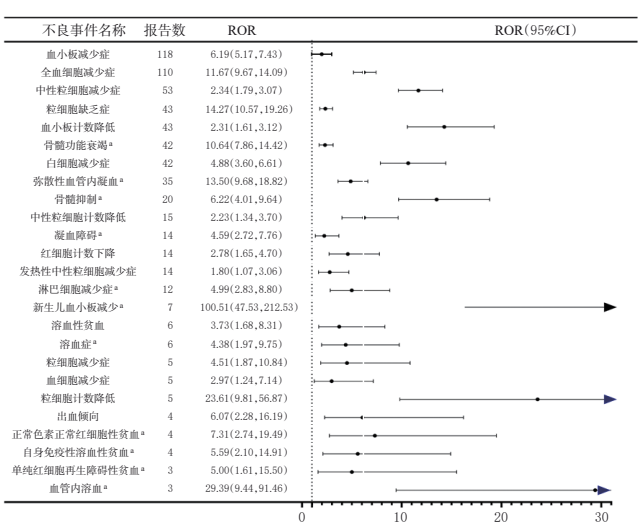
表2　美罗培南所致血液系统不良反应报道情况

序号	性别	年龄	诊断	美罗培南用药剂量和频次	联用药物	不良反应表现	不良反应分级[a]	处理	转归情况
1[8]	男	66岁	丘脑出血	2 g，q8 h	万古霉素、多黏菌素B	用药18 d，出现中性粒细胞减少，并伴骨髓抑制	4级	停用美罗培南，予重组人粒细胞刺激因子	停药21 d恢复正常
2[10]	女	0 d	极低体重早产儿	20、40 mg/kg，q8 h	万古霉素、多黏菌素、对乙酰氨基酚	以20 mg/kg用药第6天，出现血小板减少；以40 mg/kg用药第3天出现血小板减少，第18天出现中性粒细胞减少、血红蛋白降低	4级	停用美罗培南，予血小板输注等对症治疗	停药19 d恢复正常
3[11]	女	55岁	右侧基底节区脑出血	1 g，q8 h	氨溴索、甘露醇	用药第5天，出现白细胞减少；用药第10天，出现白细胞、中性粒细胞减少，并伴发热、皮疹	4级	停用美罗培南，予重组人粒细胞刺激因子	停药3 d恢复正常
4[12]	男	87岁	双肺多发感染，双侧胸腔积液	1 g，q8 h	氯吡格雷、血栓通	用药第5天，出现血小板减少，并伴紫癜	4级	停用美罗培南，输血	停药8 d恢复正常
5[13]	女	19 d	败血症	20、40 mg/kg，q8 h	奥美拉唑、酚磺乙胺	以40 mg/kg用药第5天，出现中性粒细胞减少	4级	停用美罗培南	停药3 d恢复正常
6[14]	男	59岁	肩关节感染及肩袖损伤	0.5 g，q8 h	头孢哌酮舒巴坦	用药第8天，出现血小板减少，并伴牙龈出血	4级	停用美罗培南	停药16 d恢复正常
7[15]	男	19岁	肝脓肿	1 g，q8 h	喜炎平、奥美拉唑	用药第25天，出现白细胞、中性粒细胞减少	3级	停用美罗培南，予重组人粒细胞刺激因子	停药2 d恢复正常
8[16]	女	26 d	败血症	40 mg/kg，q8 h	对乙酰氨基酚	用药第13天，出现中性粒细胞减少，血红蛋白降低	4级	停用美罗培南	停药2个月恢复正常
9[17]	女	48岁	左下肺脓肿	1 g，q8 h	万古霉素、阿奇霉素	用药第10天，出现白细胞、中性粒细胞减少	2级	停用美罗培南	停药1 d恢复正常
10[18]	男	40岁	慢性乙型肝炎	0.5 g，q8h		用药第9天，出现白细胞、中性粒细胞减少	4级	停用美罗培南，予重组人粒细胞刺激因子	停药9 d恢复正常
11[19]	女	63岁	吸入性肺炎（双侧）	剂量不明		用药第2天，出现白细胞、血小板减少	4级	停用美罗培南	停药1 d恢复正常
12[20]	女	74岁	双肺肺炎，呼吸衰竭	1 g，q8 h	多索茶碱、氨溴索、乌司他丁、异甘草酸镁	用药第3天，出现血小板减少	4级	停用美罗培南	停药6 d恢复正常
13[21]	男	90岁	慢性阻塞性肺病	1 g，q8 h		用药第3天，出现白细胞、血小板减少，并伴双上肢散在瘀斑	3级	停用美罗培南，予重组人粒细胞刺激因子、利可君、血小板、维生素K_1	停药1 d白细胞恢复正常，停药16 d血小板恢复正常
14[22]	男	9周	早产儿，脑脓肿	40 mg/kg，q8 h		用药第19天，出现白细胞、中性粒细胞减少	4级	停用美罗培南	停药10 d恢复正常
15[23]	女	76岁	中度急性胆囊炎	2 g/d		用药第10天，出现自身免疫性溶血性贫血，并伴腰椎疼痛、寒战、发热	4级	停用美罗培南，输血	停药35 d恢复正常
16[24]	女	52岁	脓毒症	0.5 g，q8 h		用药第2天，出现严重牙龈出血、血小板减少性紫癜、血小板严重减少、白细胞数下降	4级	停用美罗培南，输血	停药18 d恢复正常

a：根据美国卫生及公共服务部《常见不良事件评价标准》5.0版分级定义的不良事件严重程度进行分级。

nem”等为关键词，检索美国FAERS，收集2013年1月1日至2023年6月30日所有以美罗培南为首要怀疑药物的不良事件报道，应用比例失衡法中的报告比值比法（reporting odds ratio，ROR）和英国药品和保健产品管理局（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency，MHRA）的综合标准法（简称“MHRA法”）对数据进行挖掘。参考文献[25]，两种方法相关参数的计算均基于比例失衡法的四格表，不良事件阳性信号的判断需分别满足以下条件：不良事件报告数≥3且ROR值的95%置信区间（confidence interval，CI）下限＞1，或报告数≥3、比例报告比值比（proportional reporting ratio，PRR）≥2且χ^2≥4。

最终，本研究共筛选出包括发热性中性粒细胞减少症[14例次，ROR＝1.80，95%CI（1.07，3.06）]在内的美罗培南致血液系统不良事件阳性信号25个，详见图2。在已被药品说明书收录的阳性信号中，血小板减少症（118例次）、全血细胞减少症（110例次）、中性粒细胞减少症（53例次）的报告数排前3位；在未被药品说明书提及的阳性信号中，骨髓功能衰竭（42例次）、弥散性血管内凝血（35例次）、骨髓抑制（20例次）的报告数排前3位。新生儿血小板减少[ROR＝100.51，95%CI（47.53，212.53）]、血管内溶血[ROR＝29.39，95%CI（9.44，91.46）]、粒细胞计数降低[ROR＝23.61，95%CI（9.81，56.87）]是不良事件风险强度（即ROR值）排前3位的阳性信号，其中新生儿血小板减少、血管内溶血未被药品说明书收录。



a：药品说明书未提及。

图2　美罗培南致血液系统相关不良事件阳性信号的森林图

梳理FAERS数据库中美罗培南致血液系统不良事件的原始报告，获得用药日期和不良事件发生日期填写完整规范的不良事件388例次，绘制其不良事件发生时间（以不良事件发生日期与用药日期的差值计）分布情况，结果（图3）显示，美罗培南致血液系统不良反应的最短发生时间为1 d（37例次），其次为2 d（35例次）；中位发生时间为6 d。

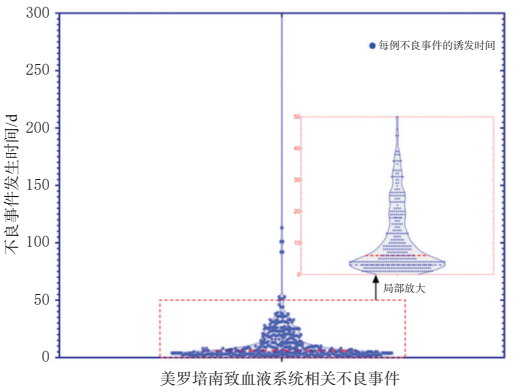


图3　美罗培南致血液系统相关不良事件的时间分布

5　讨论

5.1　美罗培南与药物热

美罗培南用药后发生药物热可能是由体液免疫介导的药物变态反应。因抗菌药物杀灭大量病原菌，使内毒素、炎症介质释放，从而引起发热，易与感染性发热混淆，若不对其进行准确区分并采取相应措施，可能导致患者症状加重、住院时间延长等不良结局。既往就FAERS中抗菌药物致药物热的不良事件信号挖掘结果显示，美罗培南的信号强度位列第2[25]，提示该药致药源性发热的风险较高。研究发现，青霉素免疫球蛋白E（immunoglobulin，IgE）介导的超敏反应与美罗培南和亚胺培南间存在的交叉过敏的反应率约为0.9%[26]。应用美罗培南后发热的不少病例都伴有多种抗菌药物（如青霉素、头孢菌素、氨曲南、左氧氟沙星等）过敏史[27－28]，本例患儿既往也有青霉素过敏史。这提示患者存在抗菌药物过敏史，尤其是青霉素过敏史可能是美罗培南致药物热的风险因素，对预测或鉴别患者发热类型具有一定的参考价值。准确识别并及时处理药物热，对缓解患者症状、降低药物热对患者的不良影响具有重大意义。临床医、药、护人员在发现疑似药物热不良反应时应当高度关注患者既往抗菌药物过敏史并结合用药时间关联性、临床表现及实验室检查结果进行甄别判断。

5.2　美罗培南与血液系统不良反应

药物诱导的中性粒细胞减少通常是由免疫介导或对骨髓的直接毒性所致，其机制包括半抗原的形成、补体介导和抗体介导的细胞破坏、髓系前体的直接毒性等。婴幼儿骨髓造血功能弱、代偿能力差，更容易受药物影响而发生严重的中性粒细胞减少[29]。有学者在针对β-内酰胺类抗菌药物的体外研究中发现，粒细胞生成抑制与药物剂量呈高度相关性[30]。既往个案报道提示，4例婴幼儿均使用了较高剂量的美罗培南（40 mg/kg，q8 h），且都发生了严重的中性粒细胞减少[10,13,16,22]。本例患儿

使用常规剂量的美罗培南后也发生了严重的血细胞减少。这提示临床有必要对接受较高剂量美罗培南治疗的患者或接受常规剂量治疗的婴幼儿提高警惕，密切监测其中性粒细胞在内的全血细胞计数，防止严重血液系统不良反应的发生。

本研究在美罗培南致血液系统不良反应报道的回顾性分析中观察到，该药较常造成1个或多个血液系统相关指标严重降低。同时，本研究基于FAERS的不良事件阳性信号挖掘结果也证实了美罗培南有引起发热性中性粒细胞减少症、全血细胞减少症、骨髓功能衰竭、弥散性血管内凝血等多种血液系统相关不良反应的风险。本例患儿在发生中性粒细胞减少的同时也伴有嗜酸性粒细胞、红细胞计数的下降。相关研究表明，美罗培南在体内与红细胞结合后可获得免疫原性，进而刺激相关抗体产生，产生的抗体又与美罗培南组成免疫复合物，以非特异性结合的方式结合其他红细胞，导致补体系统激活，触发体内免疫反应，从而直接或间接导致血细胞受损或生成减少，最终引起全血细胞减少[4]。因此，美罗培南致血液系统不良反应不仅是单一血细胞异常，而是多个指标的严重下降。结合本例报道、文献回顾和数据挖掘结果发现，血液系统不良反应高发于用药初期，最早可出现在用药1 d后。现有报道显示，尽管这些不良反应的临床症状非常严重，但及时停药并进行对症治疗一段时间后即可恢复正常[8,10—24]。这提示临床在使用美罗培南时，应积极监测患者血液指标，当出现严重血液指标异常时，应及时停用美罗培南并给予对症治疗措施，以确保患者治疗的安全、有效。

结合上述结果，笔者建议，临床应对婴幼儿和老人、基础疾病复杂、有抗菌药物过敏史、联用较多抗菌药物、应用大剂量美罗培南、用药后出现高热和出血的患者群体予以密切监护。在排除其他诱因导致的血常规检查异常（尤其是白细胞、红细胞、中性粒细胞和血小板计数突然降低）时，应充分考虑美罗培南致血液系统不良反应的可能。美罗培南在用药初期就可诱发血液系统不良反应，且有很大概率进展至危及生命的程度，因此临床医、药、护人员均需要充分了解这类不良反应的风险，尽早识别并予以对症治疗，以改善患者预后。

参考文献

[1] PACIFICI G M. Clinical pharmacology of meropenem in neonates: effects and pharmacokinetics[J]. Int J Pediatr, 2016, 4: 3925-3939.

[2] 张莲卿，何惠群，陈丹，等. 亚胺培南与美罗培南在临床应用中的对比分析[J]. 药学服务与研究，2020，20(4)：299-303.
ZHANG L Q, HE H Q, CHEN D, et al. Comparative analysis of imipenem and meropenem in clinical application[J]. Pharm Care Res, 2020, 20(4): 299-303.

[3] HORNIK C P, HERRING A H, BENJAMIN D K J, et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants[J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(7): 748-753.

[4] 唐春梅，杨思芸，詹阳洋，等. 基于FAERS数据库的3种碳青霉烯类药物不良反应信号挖掘研究[J]. 中南药学，2021，19(12)：2576-2581.
TANG C M, YANG S Y, ZHAN Y Y, et al. Adverse drug reaction signals of 3 carbapenems based on the FAERS database[J]. Cent South Pharm, 2021, 19(12): 2576-2581.

[5] 叶婷，杜俊龙，陈丹，等. 70例美罗培南不良反应文献分析[J]. 中国药物应用与监测，2022，19(5)：313-317.
YE T, DU J L, CHEN D, et al. Literature analysis of 70 cases of adverse drug reactions induced by meropenem[J]. Chin J Drug Appl Monit, 2022, 19(5): 313-317.

[6] 徐珊珊，谢雪萍，田亮，等. 美罗培南致Stevens-Johnson综合征1例[J]. 中国药师，2022，25(2)：306-308.
XU S S, XIE X P, TIAN L, et al. Stevens-Johnson syndrome caused by meropenem: a case report[J]. China Pharm, 2022, 25(2): 306-308.

[7] 潘娟，李足意，周玲芝，等. 美罗培南致血小板计数异常的文献分析[J]. 现代药物与临床，2022，37(9)：2128-2134.
PAN J, LI Z Y, ZHOU L Z, et al. Literature analysis of platelet count abnormality induced by meropenem[J]. Drugs Clin, 2022, 37(9): 2128-2134.

[8] 刘保华，沈爱宗，苏丹. 1例注射用美罗培南联合注射用万古霉素致严重骨髓抑制的药学监护[J]. 中国药物警戒，2023，20(3)：339-342.
LIU B H, SHEN A Z, SU D. Pharmaceutical care for a case of severe myelosuppression induced by Meropenem injection combined with Vancomycin injection[J]. Chin J Pharmacovigil, 2023, 20(3): 339-342.

[9] NARANJO C A, BUSTO O, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.

[10] HUSSAIN K, SALAT M S, MOHAMMAD N, et al. Meropenem-induced pancytopenia in a preterm neonate: a case report[J]. J Med Case Rep, 2021, 15(1): 25.

[11] 王仙，陈敏，张先平. 美罗培南致粒细胞缺乏伴发热患者的药学监护[J]. 药物流行病学杂志，2021，30(5)：339-342.
WANG X, CHEN M, ZHANG X P. Clinical pharmaceutical care for one patient with agranulocytosis and fever induced by meropenem[J]. Chin J Pharmacoepidemiol,

2021,30(5):339-342.

[12] 陈言伟,肖峰,屈跃军,等.美罗培南致重度血小板减少症1例[J].中国药物应用与监测,2022,19(3):206-208.
CHEN Y W, XIAO F, QU Y J, et al. A case of severe thrombocytopenia caused by meropenem[J]. Chin J Drug Appl Monit,2022,19(3):206-208.

[13] 黄晓婧,高乃君,黄琳,等.美罗培南致新生儿中性粒细胞减少[J].药物不良反应杂志,2017,19(3):226-227.
HUANG X J,GAO N J,HUANG L,et al. Neutropenia induced by meropenem in a newborn[J]. Adverse Drug React J,2017,19(3):226-227.

[14] HUANG R, CAI G Q, ZHANG J H, et al. Meropenem-induced immune thrombocytopenia and the diagnostic process of laboratory testing[J]. Transfusion, 2017, 57(11): 2715-2719.

[15] 马洁,王南,张四喜,等.美罗培南致中性粒细胞缺乏1例[J].医药导报,2018,37(6):769-770.
MA J,WANG N,ZHANG S X,et al. A case of neutropenia caused by meropenem[J]. Her Med, 2018, 37(6): 769-770.

[16] VAN TUYL J S, JONES A N, JOHNSON P N. Meropenem-induced neutropenia in a neonate[J]. J Pediatr Pharmacol Ther,2016,21(4):353-357.

[17] 祁玉清.1例美罗培南致白细胞减少的病例分析[J].中外女性健康研究,2017,(8):96,99.
QI Y Q. A case analysis of leukopenia caused by meropenem[J]. Women's Health Res,2017,(8):96,99.

[18] 王晓霖,张云霞.美罗培南致乙型重型肝炎中性粒细胞减少并感染1例[J].肝脏,2015,20(10):837-838.
WANG X L,ZHANG Y X. A case of severe hepatitis B with neutropenia and infection caused by meropenem[J]. Chin Hepatol,2015,20(10):837-838.

[19] 任超,陈曦,杨蒙蒙,等.临床药师对美罗培南致药源性血小板减少患者的药学监护[J].西北药学杂志,2017,32(3):370-372.
REN C,CHEN X,YANG M M,et al. Pharmaceutical care of a meropenem-induced thrombocytopenia patient[J]. Northwest Pharm J,2017,32(3):370-372.

[20] 王瑛韬,张慧华,姜东莉,等.1例血小板减少症病例分析[J].中国实验诊断学,2017,21(9):1651-1652.
WANG Y T,ZHANG H H,JIANG D L,et al. Analysis of a case of thrombocytopenia[J]. Chin J Lab Diagn,2017,21(9):1651-1652.

[21] 吴莹,肖明生.美罗培南致严重血小板减少症1例[J].实验与检验医学,2015,33(3):388-389.
WU Y, XIAO M S. A case of severe thrombocytopenia caused by meropenem[J]. Exp Lab Med, 2015, 33(3): 388-389.

[22] BURCKHARDT M A, ETTEL E, BAER G, et al. Meropenem-associated severe neutropenia in an infant with brain abscess[J]. J Pediatr Infect Dis, 2015, 8(1): 49-52.

[23] OKA S, SHIRAGAMI H, NOHGAWA M. Intravascular hemolytic anemia in a patient with antibodies related to meropenem[J]. Intern Med,2015,54(10):1291-1295.

[24] IDRIS D, SUNITA P. Meropenem induced severe thrombocytopenia in an adult patient: a case report[J]. J Krishna Inst Med S,2021,10:156-160.

[25] 淡重辉,吴燕燕,孔文强.基于美国FAERS数据库抗感染药物致药物热的警戒信号挖掘[J].中国药学杂志,2023,58(20):1889-1894.
DAN Z H,WU Y Y,KONG W Q. The risk signal mining of drug fever induced by anti-infective medicines based on FAERS database[J]. Chin Pharm J, 2023, 58(20): 1889-1894.

[26] ATANASKOVIĆ-MARKOVIĆ M, GAETA F, MEDJO B, et al. Tolerability of meropenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins[J]. Allergy, 2008, 63(2):237-240.

[27] 陈杰,卢潇潇,林小小.1例美罗培南引起药物热的病例分析[J].海峡药学,2019,31(7):279-280.
CHEN J,LU X X,LIN X X. Analysis of a case of drug fever caused by meropenem[J]. Strait Pharm J,2019,31(7):279-280.

[28] 杨丽娟,贾林,吴歌.美罗培南致药物热1例[J].中国实用医药,2012,7(26):188.
YANG L J,JIA L,WU G. A case of drug fever caused by meropenem[J]. China Pract Med,2012,7(26):188.

[29] 李沛.住院新生儿中性粒细胞减少发病调查及非感染时粒细胞CD162、CXCR2、CXCR4表达的观察[D].苏州:苏州大学,2020.
LI P. Investigation of neutropenia incidence in hospitalized newborns and the observation of CD162、CXCR2 and CXCR4 on non-infected neutrophils[D]. Suzhou: Soochow University,2020.

[30] GARBE E. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis[J]. Expert Opin Drug Saf,2007,6(3):323-335.

(收稿日期:2023-12-20 修回日期:2024-08-16)
(编辑:孙 冰)