中图分类号：R95；R978.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)09－0113－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.09.025

万古霉素致白细胞减少症患者白细胞计数恢复正常的影响因素分析*

赵芳芳，褚燕琦，刘　琛，白向荣△

（首都医科大学宣武医院·国家老年疾病临床医学研究中心，北京　100053）

摘要：目的　为临床安全、合理使用万古霉素提供参考。**方法**　检索国家药品不良反应监测系统2006年1月至2022年12月万古霉素致白细胞减少症的不良反应报告，收集患者性别、年龄、感染类型、白细胞计数、治疗药物、转归等，依据出现白细胞减少症后是否停用万古霉素将患者分为停药组（36例）和未停药组（24例），比较两组患者临床特征及白细胞计数恢复正常的时间。依据白细胞计数是否恢复正常（$>4.0\times10^9$/L）将患者分为恢复组（20例）和未恢复组（40例），采用二元Logistic多因素回归分析法分析万古霉素致白细胞减少症患者白细胞计数恢复正常的影响因素。**结果**　60例患者中，男40例，女20例；平均年龄51.13岁；65岁以上患者18例；万古霉素的平均疗程为14.7 d，平均日剂量为1.92 g，平均累积剂量为27.28 g。与停药组比较，未停药组患者的年龄显著更小（$P<0.05$）；颅内感染例数显著更少（$P<0.05$），骨组织感染、监测万古霉素血药浓度、使用人粒细胞集落刺激因子例数均显著更多（$P<0.05$）；白细胞计数恢复正常时间显著更长（$P<0.05$）。二元Logistic多因素回归分析结果显示，患者基线白细胞计数与万古霉素致白细胞减少症白细胞计数恢复正常呈正相关[$OR=0.004$，95%CI(0.000，0.490)，$P=0.024$]。**结论**　接受万古霉素治疗的患者一旦出现白细胞计数减少则应及早停药，严重者可考虑使用人粒细胞集落刺激因子等药物治疗，长期用药者应监测万古霉素的血药浓度，以免发生药品不良反应。

关键词：万古霉素；白细胞减少症；白细胞计数；药品不良反应

Influencing Factors of the Recovery of White Blood Cell Count to Normalization in Patients with Leukopenia Induced by Vancomyci

ZHAO Fangfang, CHU Yanqi, LIU Chen, BAI Xiangrong

(Xuanwu Hospital, Capital Medical University · National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Beijing, China　100053)

Abstract: Objective　To provide a reference for the safe and rational use of vancomycin in the clinic. **Methods**　The National Adverse Drug Reaction Monitoring System was searched to collect adverse drug reaction (ADR) reports of leukopenia induced by vancomycin from January 2006 to December 2022. The patients' gender, age, type of infection, white blood cell count (WBC), treatment drugs, and outcomes were collected. Based on whether vancomycin was withdrawal after the onset of leukopenia, patients were divided into the withdrawal group (36 cases) and the non－withdrawal group (24 cases), and the clinical characteristics and recovery time for WBC to normalization between the two groups were compared. According to whether the WBC has returned to normal ($>4.0\times10^9$/L), patients were divided into the recovery group (20 cases) and the unrecovered group (40 cases). Binary Logistic multivariate regression analysis was used to analyze the influencing factors of WBC recovery in patients with leukopenia induced by vancomycin. **Results**　Among the 60 patients, there were 40 males and 20 females; the average age was 51.13 years old; 18 patients aged > 65; the average course of treatment for vancomycin was 14.7 d, with an average daily dose of 1.92 g and an average cumulative dose of 27.28 g. Compared with those in the withdrawal group, the patients' age was significantly younger in the non－withdrawal group ($P<0.05$); the cases of intracranial infections were significantly fewer in the non－withdrawal group ($P<0.05$), while the cases of bone tissue infections, monitoring of vancomycin blood concentration, and use of human granulocyte colony－stimulating factor were significantly more in the non－withdrawal group ($P<0.05$); the recovery time for WBC to normalization was significantly longer in the non－withdrawal group ($P<0.05$). The results of binary Logistic multivariate regression analysis showed that the patients' baseline WBC was positively correlated with the recovery of WBC to normalization in patients with leukopenia induced by vancomycin [$OR=0.004$, 95%CI (0.000, 0.490), $P=0.024$]. **Conclusion**　Patients receiving vancomycin treatment should discontinue the drug as soon as leukopenia occurs. Severe patients may consider using drugs such as human granulocyte colony－stimulating factor for treatment. Patients with long－term drug use should monitor the blood concentration of vancomycin to avoid adverse reactions.

Key words: vancomycin; leukopenia; white blood cell count; adverse drug reactions

药物诱导性白细胞减少症继发于经多种药物治疗后，是一种潜在的严重且危及生命的不良事件。细胞毒性化学治疗（简称化疗）药物导致的白细胞计数减少症是可预测且与剂量相关的，而其他药物导致的白细胞减少症多是一种特殊反应，包括免疫介导反应或直接的骨髓细胞系损伤[1]。据报道，抗菌药物、止痛药、抗精

*基金项目：北京市属医院科研培育计划项目[PX20200805]。

第一作者：赵芳芳，女，大学本科，药师，研究方向为药品不良反应，（电话）010－83198355（电子信箱）zff_autumn@sina.com。

△通信作者：白向荣，男，硕士，主任药师，研究方向为临床药学，（电子信箱）baixiangrong@xwhosp.org。

神病药物、镇静剂、抗惊厥药物、抗甲状腺药物、心血管药物、抗组胺药物等可能会导致药源性白细胞减少症[2]。非化疗药物诱导的白细胞缺乏症死亡率高达16%，其中抗菌药物是常见的非化疗药源性病因[3]，万古霉素诱导的白细胞减少症发生率为2%～12%[4]。万古霉素为糖肽类抗菌药物，已广泛用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）和其他革兰阳性菌感染[5]。万古霉素能干扰细菌细胞壁肽聚糖前体的交叉联结，使细胞壁不能形成三维空间结构而发挥杀菌效果，还有一定损伤细菌细胞膜和抑制细菌RNA合成的作用。随着盐酸万古霉素在临床的广泛应用，其药品不良反应（ADR）也受到关注，尤其是其引起的白细胞减少症。本研究中收集了2006年1月至2022年12月盐酸万古霉素致白细胞减少症的ADR报告，对患者临床特征、用量、疗程等进行分析，为其临床安全、合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料收集

纳入标准：主要怀疑为盐酸万古霉素注射液所致白细胞减少症的ADR报告，与使用盐酸万古霉素有合理时间相关性。ADR的关联性判断为“可能”“很可能”。

判断标准：白细胞计数 $< 4.0 \times 10^9$ / L，中性粒细胞计数绝对值 $< 1.0 \times 10^9$ / L[6]。

排除标准：资料不全；由疾病本身所致或其他合并药物所致白细胞减少症；合并心、肝、肾等重要脏器功能异常或严重衰竭；存在严重认知功能障碍或精神疾病，无法随访。

检索方法：在国家药品不良反应监测系统“药品相关信息”项“药品名称－通用名称”项中输入“盐酸万古霉素”，在“不良反应信息”项中输入“粒细胞缺乏”“白细胞减少”“中性粒细胞减少”“中性粒细胞缺乏”等关键词进行检索，收集2006年1月1日至2022年12月31日收到的盐酸万古霉素致白细胞减少症的ADR报告。

1.2 方法

共筛选出符合纳入标准的ADR报告60份，涉及患者60例。收集患者性别、年龄、感染类型、用药疗程、剂量、白细胞计数、中性粒细胞计数、使用对症治疗的药物、转归等。依据出现白细胞减少症后是否停用万古霉素将患者分为未停药组（24例）和停药组（36例），比较两组患者临床特征及白细胞计数恢复正常的时间。依据白细胞计数是否恢复正常（$> 4.0 \times 10^9$ / L）将患者分为恢复组（20例）和未恢复组（40例），分析万古霉素致白细胞减少症患者白细胞计数恢复正常的影响因素。

1.3 统计学处理

采用Stata 15.0统计学软件分析。计量资料符合正态分布的以 $\overline{X} \pm s$ 表示，行 t 检验；计数资料以率（%）表示，行 χ^2 检验。以白细胞计数恢复正常为因变量，通过单因素回归分析法分析自变量与因变量的相关性，采用二元Logistic多因素回归分析法分析万古霉素致白细胞减少症的影响因素。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

60例患者中，男40例，女20例；平均年龄51.13岁，65岁以上患者18例；万古霉素的平均疗程为14.7 d，平均日剂量为1.92 g，平均累积剂量为27.28 g。18例联用碳青霉烯类药物（亚胺培南西司他丁钠、美罗培南），14例联用β内酰胺酶/β内酰胺酶抑制剂（头孢哌酮钠舒巴坦钠、哌拉西林舒巴坦钠、哌拉西林他唑巴坦）。详见表1。

2.2 盐酸万古霉素致白细胞减少症患者的转归情况

出现白细胞减少症后，两组患者均予人粒细胞集落刺激因子1～3 d以升高白细胞计数，疗程无显著差异（$P > 0.05$）；停药组患者白细胞计数恢复正常的时间显著短于未停药组（$P < 0.05$）。详见表2。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

项目	停药组（$n = 36$）	未停药组（$n = 24$）	t / χ^2值	P值
年龄（$\overline{X} \pm s$，岁）	58.22 ± 18.18	40.50 ± 17.56	－2.651	0.013 3
性别（男 / 女，例）	26 / 10	14 / 10	0.089	0.280 0
感染类型（肺部 / 颅内 / 骨组织感染，例）	4 / 28 / 4	4 / 10 / 10	0.385 / 13.086 / 7.515	0.535 0 / 0.016 0 / 0.006 0
万古霉素总疗程（$\overline{X} \pm s$，d）	12.64 ± 6.74	17.11 ± 7.12	1.944	0.067 7
万古霉素日剂量（$\overline{X} \pm s$，g）	1.92 ± 0.63	1.92 ± 0.63	－0.069	0.945 4
出现白细胞减少症时万古霉素日剂量（$\overline{X} \pm s$，g）	1.94 ± 0.64	2.07 ± 0.59	0.579	0.562 6
出现白细胞减少症时万古霉素疗程（$\overline{X} \pm s$，d）	12.65 ± 6.74	17.71 ± 7.13	0.474	0.066 7
白细胞计数（$\overline{X} \pm s$，$\times 10^9$ / L）	2.93 ± 0.61	3.26 ± 0.49	1.580	0.110 4
中性粒细胞计数（$\overline{X} \pm s$，$\times 10^9$ / L）	0.50 ± 0.13	0.64 ± 0.17	－2.840	0.106 0
联用其他药物（例）	22	18	1.250	0.420 0
监测万古霉素血药浓度（例）	6	10	4.602	0.041 0

表2 两组患者临床转归与白细胞计数恢复正常时间比较

Tab. 2 Comparison of clinical outcomes and recovery time to normalization of white blood cell count between the two groups

项目	停药组(n=36)	未停药组(n=24)	χ^2/t值	P值
使用人粒细胞刺激因子(例)	8	12	5.000	0.114 9
白细胞计数恢复正常的时间($\bar{X}\pm s$,d)	3.17±2.12	4.94±2.53	-2.004	0.047 6
转归情况为痊愈(例)	28	22	2.000	0.298 7

2.3 万古霉素致白细胞减少症患者白细胞计数恢复正常的影响因素分析

单因素分析：以患者白细胞计数恢复正常为因变量(是=0，否=1)进行单因素分析，结果显示，年龄、白细胞计数可能是万古霉素致白细胞减少症患者白细胞恢复正常的影响因素($P<0.05$)。详见表3。

表3 万古霉素致白细胞减少症患者白细胞计数恢复正常的单因素分析结果

Tab. 3 Univariate analysis results of WBC recovery in patients with leukopenia induced by vancomycin

项目	恢复组(n=20)	未恢复组(n=40)	t/χ^2值	P值
年龄($\bar{X}\pm s$,岁)	47.00±3.85	51.77±20.90	-0.850	0.041
性别(男/女,例)	12/8	22/18	0.080	0.773
白细胞计数($\bar{X}\pm s$,$\times10^9$/L)	2.98±0.64	3.07±0.57	-1.640	0.017
出现白细胞减少症时万古霉素日剂量($\bar{X}\pm s$,g)	37.50±18.71	26.06±16.31	0.760	0.452
万古霉素总剂量($\bar{X}\pm s$,g)	42.63±15.16	27.85±17.53	0.680	0.501
万古霉素疗程($\bar{X}\pm s$,d)	21.75±7.80	13.62±6.47	-0.910	0.367
联用其他药物(例)	18	22	7.350	0.112
使用人粒细胞集落刺激因子(例)	11	9	1.758	0.185
监测万古霉素血药浓度(例)	8	8	3.669	0.055

多因素分析：以单因素分析有统计学差异的变量为自变量，以患者白细胞计数恢复正常为因变量，进行二元Logistic多因素回归分析。结果显示，白细胞计数与万古霉素致白细胞减少症患者白细胞恢复正常呈正相关($P<0.05$)。详见表4。

表4 万古霉素致白细胞减少症患者白细胞恢复正常的二元Logistic多因素回归分析结果

Tab. 4 Binary Logistic multivariate regression analysis results of WBC recovery in patients with leukopenia induced by vancomycin

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2值	OR(95%CI)	P值
年龄	-0.023	-0.015	-1.53	1.000(0.889,1.445)	0.885
基线白细胞计数	0.102	0.215	0.47	0.004(0.000,0.490)	0.024

3 讨论

本研究结果显示，停药组患者平均年龄显著高于未停药组($P<0.05$)，表明老年患者更易因万古霉素致白细胞减少症。这可能与老年人免疫功能下降和骨髓储备减弱有关，对药物的骨髓抑制作用更敏感[7]。两组患者骨组织感染和颅内感染较多，这可能与这些部位的感染药物疗程较长有关。万古霉素致白细胞减少症可能是由于骨髓抑制导致白细胞减少[8]，但具体作用机制尚不清楚。有研究认为，万古霉素治疗时间超过7 d应引起重视，若高度怀疑白细胞减少症由万古霉素导致，则应立即停用[9]。本研究结果显示，停药组和未停药组患者的万古霉素总疗程和日剂量均无显著差异($P>0.05$)，表明白细胞减少症并非单纯由药物剂量或疗程导致，也可能与患者个体的基础状况和机体对药物的敏感性相关。

万古霉素致白细胞减少症尚无标准治疗方法，目前仅限个案报道，尚无使用人粒细胞集落刺激因子治疗的指南或建议[10]。有研究认为，人粒细胞集落刺激因子可使白细胞减少的中位持续时间缩短3.0～3.5 d[11]。本研究结果显示，未停药组患者使用人粒细胞集落刺激因子的例数多于停药组，但无显著差异($P>0.05$)。目前，使用人粒细胞集落刺激因子治疗白细胞减少症的临床价值仍有争议[12]，临床应合理使用这类药物。

本研究结果显示，所有患者临床转归均为痊愈或良好，未出现明显合并症，两组患者痊愈率无显著差异($P>0.05$)，但停药组患者的白细胞计数恢复时间显著短于未停药组($P<0.05$)，表明停药可能使白细胞计数更快恢复正常。研究发现，白细胞计数恢复时间缩短可降低感染风险，对免疫功能低下患者具有临床价值[13]；及时干预(如停药或换药)的白细胞减少症患者与未发生骨髓抑制患者的28 d死亡率无显著差异(12.3%比10.8%，$P=0.42$)[14]。建议临床一旦发现白细胞计数减少应及时停药。

本研究中二元Logistic多因素回归分析结果显示，白细胞计数为预后独立影响因素，表明白细胞计数基线可提示骨髓储备能力，而基线白细胞计数较低的患者可能更易出现持续性白细胞减少，甚至延长恢复时间。也有研究显示，停用万古霉素后2～7 d内白细胞计数可恢复正常，但恢复时间的长短可能视基线白细胞计数水平而异[15]。因此，对于长期使用万古霉素的患者，建议每周监测其白细胞计数和中性粒细胞计数[9]。

随着万古霉素在临床的广泛应用，医务人员应对其可能导致的ADR引起重视，并监测所有接受长期万古霉素治疗患者的白细胞计数和中性粒细胞计数水平，尤其是使用前1周内。高度怀疑白细胞和中性粒细胞减少症由万古霉素引起的，应停用该药，严重者可考虑使用人粒细胞集落刺激因子等药物治疗[11]。期待未来的前瞻性研究证实万古霉素血药浓度监测用于预测白细胞减少症的价值。

参考文献

[1] BHATT V, SALEEM A. Review: Drug-induced neutropenia——pathophysiology, clinical features, and management [J]. Ann Clin Lab Sci, 2004, 34(2): 131-137.

[2] LORENZO-VILLALBA N, ALONSO-ORTIZ MB,