

# 万古霉素致儿童中性粒细胞减少不良反应/不良事件分析

季欢欢\*, 罗 健, 宋 林, 周 波, 田晓颖, 贾运涛<sup>#</sup>(重庆医科大学附属儿童医院/儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆 400014)

中图分类号 R979.19      文献标志码 A      文章编号 1001-0408(2016)06-0760-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.14

**摘要** 目的:为临床判断万古霉素致中性粒细胞减少不良反应/不良事件提供参考。方法:以1例骨髓炎患儿长疗程、大剂量使用万古霉素后致中性粒细胞减少为例,同时检索PubMed、中国知网数据库中的相关文献,并结合文献进行分析。结果:根据国家药品不良反应因果关系准则,该患儿中性粒细胞减少可能与输注万古霉素有关。结论:万古霉素致儿童中性粒细胞减少与输注该药后引起的药物蓄积有关,一旦发生不良反应/不良事件应减少万古霉素剂量或停药,同时密切监测血常规及血药浓度。  
**关键词** 万古霉素;中性粒细胞减少;相关性;儿童;不良反应/不良事件

**Analysis of Vancomycin-induced Neutropenia Adverse Reactions/Adverse Events in Children**  
JI Huanhuan, LUO Jian, SONG Lin, ZHOU Bo, TIAN Xiaoying, JIA Yuntao (Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for vancomycin-induced neutropenia adverse reactions/adverse events in clinical diagnosis. METHODS: With a case of children with neutropenia treated by long-course and large-dose vancomycin, PubMed and CNKI were retrieved to collect related literature and the literature was analyzed. RESULTS: Neutropenia may be associated with vancomycin, based on causality criterion of adverse reaction in China. CONCLUSIONS: Vancomycin-induced neutropenia in children is most likely associated with prolonged exposure induced by infusion, vancomycin dosage should be reduced or stopped, and routine blood and plasma concentration should be closely monitored.  
**KEYWORDS** Vancomycin; Neutropenia; Correlation; Children; ADR/ADE

1岁以上儿童中性粒细胞减少指外周血中性粒细胞绝对值计数(Absolute neutrophil count, ANC)低于 $1.5 \times 10^9 L^{-1}$ ,低于 $0.5 \times 10^9 L^{-1}$ 则称为中性粒细胞缺乏<sup>[1]</sup>。其病因可分为感染性和非感染性,前者包括细菌、病毒、真菌感染;后者包括药物、血液系统疾病、先天性、免疫性、辐射、营养不良等。万古霉素为糖肽类抗菌药物,是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的首选药物,其不良反应包括耳肾毒性、红人综合征、过敏反应等。儿童使用万古霉素致中性粒细胞减少不良反应/不良事件(ADR/ADE)报告少见。为此,在本研究中笔者以1例

骨髓炎患儿长疗程、大剂量使用万古霉素后致中性粒细胞减少为例,并结合相关文献对万古霉素致儿童中性粒细胞减少ADR/ADE进行分析。

## 1 病例资料

男性患儿,12岁,体质量50 kg,因“发热伴左下肢疼痛4 d”入院。患儿于2014年8月12日开始反复发热,以中高热为主,最高体温40℃,伴畏寒寒战,左髋、膝关节肿痛,活动受限,行走障碍,稍气促。自行口服“感冒药”(具体药物不详)2 d无好转;于当地医院查血常规示白细胞计数(WBC)  $5.54 \times 10^9 L^{-1}$ 、

毒性肺炎的耐受性及安全性[J].中国新药杂志,2011,20(23):2 340.  
[6] 李庆文.肌注干扰素治疗婴幼儿病毒性肺炎疗效分析[J].医学理论与实践,2010,23(1):79.  
[7] Graham BS. Biological challenges and technological opportunities for respiratory Syncytial virus vaccine development[J]. *Immunol Rev*, 2011, 239(1): 149.  
[8] 王浩,尚云晓.雾化吸入药物对毛细支气管炎患儿发作期治疗的机制研究进展[J].国际儿科学杂志,2013,32(1):1.  
[9] Bondue B, Vosters O, de Nadai P, *et al.* ChemR23 damp-  
\* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 15213330201@sina.cn  
# 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药理、临床药学。电话:023-63625666。E-mail:jiayuntaomail@tom.com

ens lung inflammation and enhances anti-viral immunity in a mouse model of acute viral pneumonia[J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(11): e1 002 358.  
[10] Li J, Liu K, Liu Y, *et al.* Exosomes mediate the cell-to-cell transmission of IFN- $\alpha$ -induced antiviral activity [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8): 793.  
[11] Xi Y, Day SL, Jackson RJ, *et al.* Role of novel type I interferon epsilon in viral infection and mucosal immunity [J]. *Mucosal Immunol*, 2012, 5(6): 610.  
[12] 刘颖,候利华,陈薇.干扰素的信号传导和抗病毒效应机制[J].生物技术通讯,2011,32(1):123.  
[13] 刘鉴峰,刘金剑,褚丽萍,等.雾化吸入干扰素 $\alpha 1b$ 在兔体内的分布及代谢途径[J].医药导报,2013,32(1):1.  
(收稿日期:2015-05-28 修回日期:2016-01-04)  
(编辑:陈 宏)

血小板计数(PLT) $38\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 、红细胞计数(RBC) $3.97\times 10^{12}\text{ L}^{-1}$ 、中性粒细胞百分比(N)0.89%,股骨正位片未见明显异常,未予特殊诊治;8月16日至我院查血常规WBC  $8.08\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 、PLT  $35\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 、N 0.90%、C-反应蛋白(CRP) 120 mg/L,门诊以“血小板减少症?”入院。入院查体:体温 37.3℃,呼吸 25次/min,心率 102次/min,血压 112/68 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),精神欠佳,左腹股沟扪及 1.5 cm×1.5 cm 大小淋巴结 2枚,左髌、膝关节压痛明显,左膝关节活动受限,大腿直径:左侧 53 cm,右侧 50 cm。院外及入院后血常规、体温、CRP 及降钙素原(PCT)均较高(详见图1、图2);8月17日血培养涂片示革兰阳性菌( $G^+$ );胸片示肺内渗出病变;8月18日核磁共振成像(MRI)示左股骨早期急性骨髓炎及左髌关节炎可能;彩超示左髌关节腔积液,滑膜增厚。8月19日复查彩超示左髌关节腔积液,滑膜增厚,左股根部近骨质处肌层回声杂乱,内可见少许黏稠液性成分;血培养示MRSA,对万古霉素敏感;骨髓涂片示刺激性骨髓象。患儿入院前1个月有牛踩伤后左足趾头化脓病史。入院诊断:(1)脓毒败血症;(2)骨髓炎;(3)左侧化脓性髌关节炎;(4)左侧股根部脓肿;(5)肺炎等。

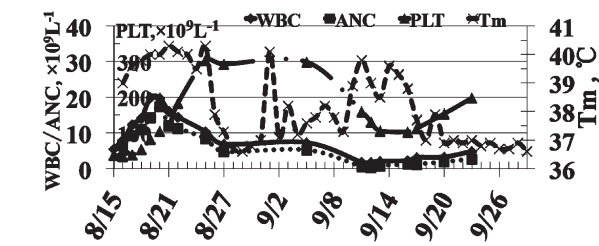


图1 患儿住院期间血常规和体温变化情况  
Fig 1 Changes of routine blood and temperature during hospitalization

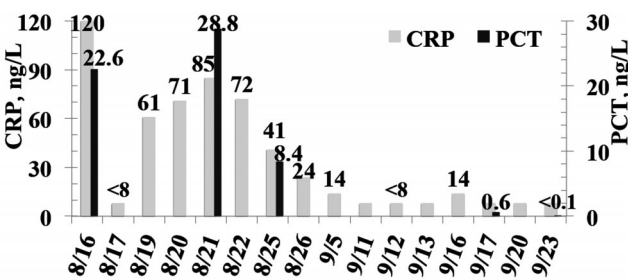


图2 患儿住院期间CRP及PCT变化情况  
Fig 2 Changes of CRP and PCT levels during hospitalization

## 2 治疗过程

8月16—20日,积极予以抗感染、控制感染源及其他对症支持治疗,并于8月20日行左股骨骨髓炎切开引流和股骨开窗引流术。8月20—9月9日继续抗感染,同时输注红细胞悬液 3 μl(8月20日危急值:RBC  $2.39\times 10^{12}\text{ L}^{-1}$ 、血红蛋白(HGB) 67 g/L),8月23、25—26日分别血液净化1次,8月23~25日每日分别输注免疫球蛋白 2 g,呼吸机辅助呼吸(8月21日脱机)、镇静镇痛、伤口引流、保护脏器处理;术后血压波动,8月25日加用卡托普利、硝苯地平。9月9—29日继续抗感染等治疗。治疗期间根据患儿住院期间细菌学报告结果(见表1),调整抗感染方案:(1)入院后给予头孢唑肟。(2)患儿确诊为脓毒败血症及化脓性髌关节炎,病情危重,预后差的可能性大。8月17日换用万古霉素(日剂量与血药浓度见图3)联合头孢硫脒(8月18—20日)抗感染。8月19日血培养证实MRSA感染,对万古霉素敏感,为目标性治疗。(3)8月20日手术治疗,术后为

覆盖革兰阴性菌( $G^-$ )将头孢硫脒换为头孢吡辛连用 12 d,8月28—31日未再发热,提示感染控制。(4)9月1日再次出现高热伴呕吐,血培养示不动杆菌且对三代头孢耐药,不能排除隐匿部位感染,换用头孢哌酮舒巴坦抗感染连用 10 d。(5)换药后仍有发热,以中低热为主,间隔 1~2 d,9月6日脓培养示阴沟肠杆菌,观察 4 d后仍反复发热,且间隔时间逐渐缩短,9月11日调整为哌拉西林他唑巴坦连用 5 d。(6)换用哌拉西林他唑巴坦后出现持续中高热,且感染证据不足,结合9月1—16日多为白天发热,且双下肢可疑少许皮疹,考虑为抗菌药物致药物热并于9月16日停药,停药 14 h后未再发热。住院期间动态随访关节彩超/MRI、胸部X线/CT,分别为左股骨髓炎与左髌关节炎、双肺炎症的进展与转归改变。

| 表1 患儿住院期间细菌学报告                                       |       |             |               |          |
|------------------------------------------------------|-------|-------------|---------------|----------|
| Tab 1 Bacteriological results during hospitalization |       |             |               |          |
| 采样时间                                                 | 采样部位  | 报告时间        | 培养结果          | 药敏       |
| 8月16日 06:28                                          | 血(2次) | 8月17日 00:10 | $G^+$ 球菌可疑(+) |          |
|                                                      |       | 8月17日 09:20 | $G^+$ 球菌(+)   |          |
|                                                      |       | 8月18日 06:20 | $G^+$ 球菌(+)   |          |
|                                                      |       | 8月19日 11:15 | MRSA          | 万古敏感     |
| 8月17日 12:01                                          | 骨髓    | 8月18日 06:35 | $G^+$ 球菌(+)   |          |
|                                                      |       | 8月20日 09:40 | MRSA          | 万古敏感     |
| 8月21日 07:45                                          | 脓液    | 8月23日 11:00 | 金葡菌           |          |
|                                                      |       | 8月25日 10:11 | 金葡菌           |          |
|                                                      |       | 9月1日 20:55  | $G^-$ 杆菌      |          |
| 9月1日 13:03                                           | 血     | 9月3日 09:30  | 不动杆菌属         | 三代头孢耐药   |
|                                                      |       | 9月3日 16:45  | 2 d无细菌和真菌生长   |          |
| 9月6日 14:34                                           | 脓液    | 9月9日 11:00  | 阴沟肠杆菌         | 哌拉西林他唑巴坦 |
| 9月12日 09:54                                          | 血     | 9月15日 11:05 | 48 h无菌生长      |          |
| 9月16日 11:48                                          | 骨髓    | 9月19日 13:09 | 48 h无菌生长      |          |
|                                                      |       | 9月21日 17:21 | 5 d无菌生长       |          |

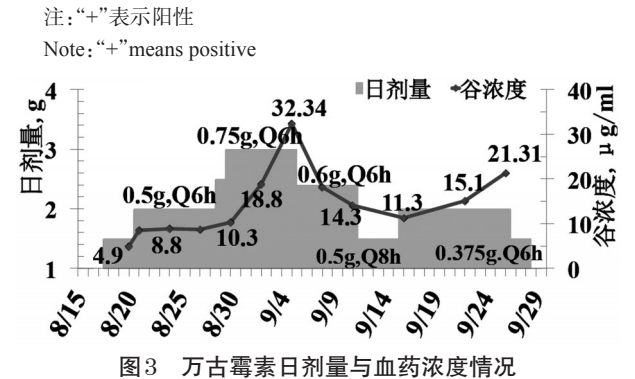


图3 万古霉素日剂量与血药浓度情况  
Fig 3 Daily dose of vancomycin and plasma concentration

## 3 ADR/ADE 分析

3.1 药源性中性粒细胞减少的判定  
临床上,中性粒细胞减少最常见于感染和药物因素,而后者为排除性诊断。患儿反复发热伴中性粒细胞减少,需排除原有感染未控制、二重感染或隐匿部位感染。本研究中:①患儿发病初期持续高热,经治疗感染控制:4 d无发热,伤口轻微肿胀,无周围皮肤红、热、痛,炎症指标不高,未培养出 $G^+$ (MRSA可产生杀白细胞素),肺部症状、体征及胸部CT均有改善,复查MRI未见骨髓炎进展改变。患儿发热高度怀疑为药物热,但9月1日血培养出 $G^-$ (其可产生内毒素致中性粒细胞减少),且入院时感染已致PLT减少,故感染不能排除;②特殊病原体、1,3- $\beta$ -D葡聚糖检测与半乳糖甘露聚糖抗原检测均为阴性,不支持二重感染;③头颅CT、心脏及腹部彩超正常,不支持隐匿部位新发感染。结合患儿病史,免疫功能、骨髓

象、血脂等检查均正常,可排除先天性、辐射、免疫性因素、血液系统疾病及嗜血综合征可能。由于患儿双下肢少许皮疹,可疑抗菌药物致药物热,故考虑为药源性中性粒细胞减少可能。

3.2 致中性粒细胞减少的药物和相关性判定

引起中性粒细胞减少的常见药物包括非甾体抗炎药、抗菌药物、抗精神病药、抗恶性肿瘤药、抗结核药、抑酸药等。该患儿药物治疗过程中可致中性粒细胞减少的药物有抗菌药物、非甾体抗炎药[对乙酰氨基酚及布洛芬(8月16—26日、9月11—16日使用)]、降压药[卡托普利和硝苯地平(8月25日—9月6日、9月19—25日使用)]。其中,头孢哌酮舒巴坦致中性粒细胞减少较罕见,被推荐用于中性粒细胞缺乏伴发热的高危患者;其他抗菌药物如哌拉西林他唑巴坦等及降压药、非甾体抗炎药无去激发和/或再激发阳性,予以排除。故考虑为万古霉素致中性粒细胞减少可能性较大。

3.3 ADR/ADE的干预

患儿血常规示中性粒细胞减少,急查血常规示中性粒细胞缺乏。按药品ADR严重程度分级标准(三级标准)<sup>[2]</sup>,该患儿使用万古霉素致中性粒细胞减少ADR严重程度为中级,应停用万古霉素,或换用其他抗菌药物。《万古霉素临床应用中国专家共识》<sup>[3]</sup>推荐,MRSA感染的骨髓炎患儿首选万古霉素,疗程大于8周。若此时停用万古霉素,疗程不足,可能影响预后,且感染因素不能排除,停用风险较大;若换用MRSA敏感的替考拉林或利奈唑胺,替考拉宁起效慢、作用弱、非一线用药,利奈唑胺可致骨髓抑制而加重中性粒细胞减少。故予以万古霉素减量维持并加用利血生,调整用药后每3天随访血常规,中性粒细胞缓慢恢复。

根据国家ADR因果关系准则(简称卫生部评定法)<sup>[4]</sup>:①是否为已知ADR类型;②合理的时间顺序;③撤药反应;④非药物因素。该患儿符合前3条,可以判定中性粒细胞减少可能与使用万古霉素有关。

3.4 万古霉素致中性粒细胞减少的文献分析

检索PubMed(从建库起至2014年7月)、中国知网(从建库起至2014年7月)数据库。英文检索词包括:“Pediatric”“Vancomycin”“Neutropenia”“Leucopenia”;中文检索词包括:“儿童”“万古霉素”“中性粒细胞减少”“白细胞减少”。通过阅读摘要后,仅获取2篇儿童相关文献<sup>[5-6]</sup>,均为个案报道,按老五级证据分级<sup>[7]</sup>为V级,可靠性较差。纳入患儿的基本信息见表2。

表2 纳入患儿的基本信息

Tab 2 Basic information of included children

| 发表年份                | 性别 | 年龄  | 病因   | 用药致ANC减少时间                                                                                | 伴随症状 | 干预措施   | ANC恢复时间 |
|---------------------|----|-----|------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|---------|
| 1994 <sup>[5]</sup> | 男性 | 2岁  | 心内膜炎 | 15 d(WBC 1.4×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> , ANC 0.45×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> ) | 发热   | 停用万古霉素 | 5 d     |
| 1979 <sup>[6]</sup> | 女性 | 10岁 | 心内膜炎 | 35 d(WBC 0.5×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> )                                            | 无    | 停用万古霉素 | 3 d     |

在本研究中,病例为12岁患儿,中性粒细胞减少发生在万古霉素连续输注3~4周时,总剂量约42~57 g,根据血药浓度监测发现存在药物蓄积现象,给予减少万古霉素剂量及升高白细胞治疗后第8天,中性粒细胞恢复正常。恢复时间较长,考虑与万古霉素持续用药有关。

4 讨论

万古霉素致中性粒细胞减少的机制不明,可能与免疫介

导或骨髓抑制有关<sup>[8]</sup>。Black E等<sup>[9]</sup>研究表明,万古霉素致中性粒细胞减少与持续用药蓄积有关。《万古霉素临床应用中国专家共识》<sup>[2]</sup>提示儿童血药谷浓度最佳值为15~20 mg/L,万古霉素推荐剂量为15 mg/kg,每6 h 1次。而2013年儿童版《中国国家处方集》推荐1月~18岁患儿万古霉素用法为15 mg/kg,每8 h 1次,每日最大剂量为2 g。根据万古霉素剂量与血药浓度的线性关系及5个半衰期达稳态血药浓度,患儿万古霉素(750 mg,每6 h 1次)的稳态血药浓度应为15~20 mg/L。在本研究中,9月2日所测万古霉素血药浓度(18.77 mg/L)在上述浓度范围内,而9月5日测得血药浓度为32.43 μg/L,这提示可能存在大剂量、长疗程用药后引起的药物蓄积。

有综述报道<sup>[8]</sup>成人万古霉素相关的中性粒细胞减少常发生在用药1周或数周后,当总剂量超过25 g时,停药后2~5 d可恢复正常。对于儿童患者,由于不同年龄段儿童的体质量及发育存在的差异较大,目前尚缺乏相关的统计数据。此外,β-内酰胺类抗菌药物是引起药物热的最常见药物,以白天发热为主,多与过敏反应有关,可伴皮疹、嗜酸性粒细胞增高,停药后24~48 h可恢复<sup>[10]</sup>。本例患儿发热高度怀疑与β-内酰胺类抗菌药物有关,且可能与万古霉素致中性粒细胞减少同时发生,临床易误诊。

抗菌药物相关的中性粒细胞减少因发生在感染性疾病治疗过程中,临床常难以诊断,尤其是合并药物热时。对长期使用万古霉素患者连续用药1周后需按规定复查血常规,同时密切监测血药浓度,一旦发现ADR/ADE,应减少万古霉素剂量或停药。

参考文献

[1] 诸福棠.实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:1 785.

[2] 李利军,胡晋红,王卓,等.药品不良反应严重程度分级评分标准的制定及药品不良反应严重度指数的应用[J].药学服务与研究,2008,8(1):9.

[3] 万古霉素临床应用中国专家共识:2011版[J].中国新药与临床杂志,2011,30(8):561.

[4] 魏戎,谢雁鸣.国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读[J].中国中药杂志,2012,37(18):2 744.

[5] Shinohara YT, Colbert J. Vancomycin-induced neutropenia during treatment of endocarditis in a pediatric patient [J]. *Ann Pharmacother*, 1994, 28(6):723.

[6] Borland CD, Farrar WE. Reversible neutropenia from vancomycin[J]. *JAMA*, 1979, 242(22):2 392.

[7] 李幼平,王莉.循证医学研究方法[J].中华移植杂志,2010,4(3):225.

[8] 毛璐.万古霉素和去甲万古霉素所致白细胞减少的病例分析与药学监护[J].实用药物与临床,2014,17(1):79.

[9] Black E, Lau TT, Ensom MH. Vancomycin-induced neutropenia: is it dose-or duration-related? [J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(5):629.

[10] 陈灏,任振义.β-内酰胺类抗生素致药物热的临床特征[J].医学研究杂志,2008,37(3):76.

(收稿日期:2015-06-04 修回日期:2015-12-27)

(编辑:陈 宏)