

· 临床药师与用药监护 ·

1 例脓毒性休克合并骨髓抑制患者的药物治疗分析与药学监护

邵维莉^{1,2} 李莉霞¹

(1.上海交通大学医学院附属新华医院药学部 上海 200092; 2.云南省保山市人民医院临床药学科)

摘要 本文报道临床药师参与 1 例脓毒性休克合并骨髓抑制患者的诊疗过程,结合脓毒性休克患者的特殊病理生理特点,分析了患者的初始用药方案并总结抗菌药物优化使用的经验。通过查阅大量文献资料,参与讨论骨髓抑制治疗方案的制定,对提升白细胞及血小板计数的用药选择、剂量调整提供个体化用药建议,并制定个体化的药学监护计划。通过对该病例的学习和整理,为临床药师参与相关临床实践工作提供参考和借鉴。

关键词 脓毒性休克;骨髓抑制;药学监护

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2021)01-0044-05

Drug Treatment Analysis and Pharmaceutical Care for a Patient with Septic Shock Complicated with Myelosuppression

Shao Weili^{1,2}, Li Lixia¹

1. Department of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, Baoshan People's Hospital of Yunan Province

ABSTRACT This paper introduces the participation of clinical pharmacists in the diagnosis and treatment of a patient with septic shock complicated with myelosuppression. Combined with the special pathophysiological characteristics of septic shock patients, the initial medication plan of the patient is analyzed and the experience of optimal use of antibacterial drugs is summarized. Through consulting a large number of literature and participating in discussing the formulation of myelosuppression treatment plan, this paper provides individualized medication suggestions for drug selection and dosage adjustment for increasing white blood cell and platelet count, and formulates individualized pharmaceutical care plan. The study and summary of this case can provide reference for clinical pharmacists to participate in relevant clinical practice.

KEY WORDS Septic shock; Myelosuppression; Pharmaceutical care

化疗作为多数肿瘤患者的常规治疗手段,常引起骨髓抑制等不良反应,致使患者在化疗后出现贫血、营养不良及免疫力降低的情况,增加发生感染的风险^[1],而感染的继发不仅影响治疗,严重时还可直接威胁患者生命。针对脓毒性休克合并骨髓抑制的患者,积极控制感染的同时,及时针对患者的骨髓抑制进行对症治疗,使机体处于一个良好的状态对抗感染,对改善患者愈后至关重要。本文报道临床药师参与 1 例脓毒性休克合并骨髓抑制患者的诊治过程,对患者的治疗方案进行分析并提供个体化用药建议,以期合理用药提供依据。

1 病例概况

1.1 患者基本情况

患者,男,72 岁,体重 65 kg,体重指数(BMI)

21.07 kg·m⁻²。因直肠癌给予 mFOLFOX6 化疗方案治疗 4 次,5 月 13 日末次化疗结束后患者出现排便减少,伴阵发性腹胀,5 月 21 日因“腹痛、腹胀进行性加重,伴排气停止且出现乏力、意识障碍”再次入院。患者入抢救室时 BP 66/44 mmHg,血氧饱和度(SpO₂)80%,给予扩容、抗感染、吸氧等对症支持治疗。为进一步治疗,以“直肠癌、肠梗阻、脓毒性休克、呼吸衰竭”收治入院,全麻下行“小肠部分切除+胃肠造瘘术”,术后转入外科重症监护病房(SICU)治疗。

1.2 主要治疗经过

入 SICU 第 1 天(d1):患者全麻未醒,气管插管中。体检:T 36.5℃,HR 108 次/min, R 14 次/min,BP 143/75 mmHg(去甲肾上腺素维持),SpO₂ 94%。血常规:WBC 0.70×10⁹·L⁻¹,N 0.50×10⁹·

L^{-1} (71.4%), Hb $98 \text{ g} \cdot L^{-1}$, Plt $73.00 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; C反应蛋白(CRP) $98 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, 降钙素原(PCT) $42.96 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。血气分析: 乳酸 $6.10 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, HCO_3^- $14.80 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, pH 7.25; SCr $199.5 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ 。予亚胺培南/西司他丁 0.5 g q8h 联合万古霉素 0.5 g q12h 抗感染; 重组人粒细胞刺激因子(G-CSF) $225 \mu\text{g}$ qd 升白细胞, 重组人白细胞介素-11(rhIL-11) 3 mg , 皮下注射, qd 升血小板, 输注红细胞悬液 2 u 改善贫血等对症支持治疗。

d3: 患者 T $39.3 \text{ }^\circ\text{C}$, HR 104 次/min; 血常规: WBC $1.28 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $0.75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (58.6%), RBC $3.53 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $77 \text{ g} \cdot L^{-1}$, Plt $48.00 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, PCT $66.21 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。予卡泊芬净负荷剂量 70 mg ivd, 维持剂量 50 mg , ivd, qd, 换用重组人血小板生成素(rhTPO) 15000 u qd 升血小板, 输注红细胞悬液 2 u 改善贫血。

d4: 患者体温正常, HR 69 次/min, 万古霉素(谷浓度) $7.88 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。血常规: WBC $0.80 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $0.34 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (42.5%), Plt $28.00 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。WBC 及 Plt 仍进行性降低, 增加 G-CSF 剂量为 $300 \mu\text{g}$ qd 并加用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子(GM-CSF) $300 \mu\text{g}$, 皮下注射, qn。

d6: 患者体温正常, WBC $7.90 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $0.90 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (7.0%), RBC $3.65 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $93 \text{ g} \cdot L^{-1}$, Plt $50.00 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, PCT $0.08 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。血培养提示革兰阴性菌感染, 考虑抗感染方案有效未调整。患者 WBC 和 N 值回升, 停用 rhTPO、G-CSF 及 GM-CSF, 输注血小板 1 u 。

d8: 患者 T $38 \text{ }^\circ\text{C}$, WBC $7.50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $0.80 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (10.4%), Hb $97 \text{ g} \cdot L^{-1}$, Plt $73.00 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, PCT $5.72 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。痰培养: 鲍曼不动杆菌, 血培养: 细菌阴性; 胸片: 两侧胸腔积液可能, 两肺渗出性改变。予舒巴坦 2.0 g , ivd, q8h, 结合万古霉素谷浓度值, 药师建议调整万古霉素剂量为 0.5 g , ivd, q8h。医生接受。

d10: 复测万古霉素(谷浓度) $7.39 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, 肾功能无明显异常, 药师建议可增加万古霉素给药频次或单次给药剂量, 医生结合患者体温降至正常, 血象无明显异常, 考虑革兰阳性菌可能不是主要致病菌, 应继续以革兰阴性菌为目标病原菌的治疗方案为主, 故未接受建议调整用药方案。

d15: 患者神清, 脱呼吸机, 有黄脓痰。血常规: WBC $9.00 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $7.80 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (87.5%), RBC $3.49 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $87 \text{ g} \cdot L^{-1}$, Plt $135.00 \times$

$10^9 \cdot L^{-1}$, PCT $0.86 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。痰培养: 嗜麦芽窄食单胞菌、曲霉菌阳性; 胸片: 两肺纹理增多, 稍模糊, 右肺下野条片影。药师建议停用亚胺培南/西司他丁、万古霉素及卡泊芬净, 降阶梯给予哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g , ivd, q8h+左氧氟沙星 0.5 g , ivd, qd+伏立康唑 200 mg , po, q12h。医生采纳建议。

d20: 患者体温正常, 血常规: WBC $7.40 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $6.20 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (83.6%), RBC $4.00 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $103 \text{ g} \cdot L^{-1}$, Plt $195.00 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; CRP $12 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, PCT $0.21 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。胸片示肺部炎症较前吸收。血象较前明显降低, 感染控制尚可, WBC 回升至正常值, 骨髓抑制情况改善, 病情平稳, 治疗好转, 转入普通病房。

2 治疗用药分析及药学监护

2.1 初始抗感染治疗方案分析及药学监护

2.1.1 初始抗感染治疗方案分析 初始抗感染治疗方案制定需要考虑的主要因素包括感染病灶的判断、结合宿主因素对其可能病原菌的推测、耐药风险及疾病严重程度的评估等, 具体结合患者情况进行分析。根据《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南》^[2] 中的诊断标准, 该患者腹部探查提示小肠透壁坏疽, 感染部位明确。当前肝肾功能及心功能均存在异常, 序贯器官衰竭估计评分(SOFA) 14 分, 充分液体复苏后仍需去甲肾上腺素维持血压, 且乳酸 $6.10 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, 符合脓毒性休克诊断。患者肠道黏膜受损且免疫功能低下(骨髓抑制Ⅲ度), 具备肠道细菌移位的基本因素^[3], 考虑主要为下消化道小肠部位肠道菌群移位, 从而继发脓毒性休克。下消化道菌群分布除肠道杆菌科细菌、肠球菌属外, 厌氧菌明显增多, 尤其是脆弱拟杆菌。有研究显示, 从肠道菌群移位的细菌比例来看, 半数以上为大肠埃希菌, 其次为肠球菌、脆弱拟杆菌、产酸克雷伯菌等, 病情严重时还可分离出以白色念珠菌为主的真菌^[4]。该患者年龄较大并有反复住院史, 当前小肠切除术后, 根据《中国细菌耐药监测研究 2017~2018 革兰阴性菌监测报告》^[5] 显示大肠埃希菌中超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs) 表型检出率可达 54.6%, 不排除患者存在产 ESBL 肠杆菌感染的危险因素。脓毒性休克相关指南均推荐一旦脓毒性休克确诊, 应经验性尽快使用可能覆盖所有病原体的抗菌药物, 根据《WSES 腹腔感染管理指南(2017 版)》^[6] 推荐, 重症且具产 ESBL 肠杆菌感染风险患者可经验性给予美罗培南 1 g q8h 或亚胺培南 1 g q8h 等, 医生结合该患者存在急性肾损伤, Ccr $27.25 \text{ ml} \cdot$

min^{-1} ,减量给予亚胺培南/西司他丁 0.5 g q8h 覆盖可能致病的革兰阴性菌,并联合万古霉素 0.5 g q12h 加强肠球菌覆盖,该方案可较好覆盖可能致病菌,用药剂量符合常规推荐。但该患者万古霉素血药浓度未达到多数指南推荐的常规谷浓度范围($10\sim 15\ \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)。临床药师对脓毒性休克合并急性肾功能损伤的特殊病理状态患者如何确定初始抗感染治疗的给药剂量分析如下:

脓毒性休克患者经常出现毛细血管渗漏,心输出量增加和蛋白质水平改变,这些参数变化可能会对抗菌药物的分布量(Vd)和清除率(CL)产生较大影响,这两者可直接影响药物的药动学(PK)/药效学(PD),从而影响抗菌疗效。亲水性药物如 β -内酰胺类、糖肽类和氨基糖苷等主要分布于血浆、细胞外液中,Vd较小,脓毒症发生时,毛细血管渗漏导致液体从血管内腔转移到间隙,常可导致上述药物的Vd增大和血药浓度降低^[7]。因此,脓毒性休克患者使用亲水性药物时,常规给药剂量很难达到有效血药浓度,针对时间依赖亲水性药物其杀菌效能取决于游离血药浓度超过最低抑菌浓度持续时间占给药间隔的百分比($\% \text{fT} > \text{MIC}$),故须适当增加药物剂量或缩短给药时间使PK/PD达标。对于合并急性肾损伤的患者,CL降低又有可能导致抗菌药物蓄积,故针对脓毒性休克合并急性肾损伤的患者,不仅需考虑不良反应发生风险的增加,同时也应避免过度减少药物剂量,影响抗感染疗效^[8]。万古霉素是具有一定抗生素后效应的时间依赖性亲水药物,研究表明接受万古霉素治疗重症感染患者的Vd有明显增加^[9]。本例患者给予常规剂量后血药浓度未达标,可能与之相关。所以针对脓毒性休克合并急性肾损伤的患者,若初始给药剂量只基于Ccr按照相关标准推荐剂量给药,可能很难达到所需目标浓度,如果初始给予负荷剂量或增加给药频次可能有利于达到目标浓度。

2.1.2 万古霉素的药学监护 万古霉素治疗窗窄、个体差异大、肾毒性较大,有证据表明治疗窗范围内肾毒性的存在,当万古霉素谷浓度 $>15\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,即可增加肾毒性风险,当谷浓度 $>20\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 或剂量 $>4\ \text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 时,肾毒性发生率非常高,可超过30%,甚至高达65%,主要体现在用药后患者SCr、BUN的明显改变^[10,11]。我国专家共识^[12]提出老年人、长疗程、万古霉素谷浓度过高、肾功能不全等均为万古霉素引起肾毒性的危险因素。研究显示,大部分患者Ccr $<50\ \text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 时,万古霉素谷浓度大多超过 $15\ \text{mg}\cdot$

L^{-1} ,而轻度肾损伤(Ccr $>50\ \text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$)或年龄 <75 岁的患者,使用 $1\ \text{g}\ \text{q}12\text{h}$ 剂量也是相对安全的^[13]。因此,药师认为使用万古霉素期间,应结合患者年龄、体重、肾功能(Ccr $<50\ \text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$),以及抗感染治疗效果,根据血药浓度监测结果给予个体化调整治疗方案。此外,万古霉素肾毒性多发生于用药后5~7 d,疗程超过14 d时,其肾毒性的风险可能达到30%^[11],应提醒医生根据患者的疾病严重程度、感染类型、基础疾病情况等严格把控患者的用药疗程。

2.2 抗真菌用药分析及药学监护

患者亚胺培南/西司他丁联合万古霉素抗感染治疗2 d后,体温仍持续升高(39.3°C),PCT $66.21\ \text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$,结合病原菌尚未明确及患者具备多项真菌感染高危因素,考虑经验性加强抗真菌感染。腹腔真菌感染多以白色假丝酵母菌为主,热带酵母菌、光滑酵母菌、近平滑酵母菌等也占一定比例($<1\%$)^[14],常见抗菌药物包括三唑类、棘白菌素类和多烯类及其衍生物。《中国腹腔感染诊治指南(2019版)》^[15]推荐轻中度社区获得性腹部感染患者可使用氟康唑,重度社区或医院获得性腹部感染患者可选用棘白菌素类抗真菌药。该患者病情危重,血流动力学不稳定,医生予卡泊芬净广谱覆盖可能致病真菌,且肾功能不全患者无需调整剂量,用药合理,但后续需逐步由经验性转为目标性抗感染治疗。此外,卡泊芬净不良反应多为轻、中度,以转氨酶升高为主的消化系统损害排在首位,约占42.86%^[16],其他常见不良反应包括寒战发热(一般多出现在输注1~2 h后)、低血钾、皮疹,及血红蛋白、白细胞计数、血小板计数降低等。2017年日本厚生劳动省及药品和医疗器械管理局已在卡泊芬净说明书增加中毒性表皮坏死松懈症和眼黏膜皮肤综合征作为临床显著不良反应的警示^[17]。该患者骨髓抑制,用药过程中需重点监护患者血红蛋白、白细胞计数和血小板计数变化,同时注意监护肝功能、电解质水平及有无过敏反应等。

2.3 骨髓抑制治疗方案分析及药学监护

2.3.1 升血小板用药分析及药学监护 患者入院时Plt $73.00\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,无血小板输注指征,初始给予患者rhIL-11 $3\ \text{mg}$ 升血小板治疗2 d后,Plt仍进行性降低。查阅文献显示,rhTPO与rhIL-11均可直接刺激造血干细胞和巨核系祖细胞增殖^[18],但rhTPO在早期的造血系统调控中效果较rhIL-11更明显^[19],能明显缩短Plt处于低值的时间。其他研究还提出,序贯联合rhTPO(先使用)及rhIL-11,较单用rhIL-11可明

显缩短 Plt 恢复时间且不增加相关不良反应的发生^[20]。此外, rhTPO 的不良反应发生率较 rhIL-11 少, 症状较轻^[21], 而 rhIL-11 注射后可导致液体滞留使血容量增加, 可诱发心律失常。有报道还提出该药可增加老年患者心房颤动发生率, 呈年龄依赖性^[22]。患者高龄、心率偏快且合并肾损伤, 药师认为无论是从有效性还是安全性考虑, rhTPO 都较 rhIL-11 更适合该患者, 但其价格相对更高。患者条件允许情况下, 建议换用 rhTPO, 或可尝试 rhTPO 联合 rhIL-11 的用药方案, 可在保证疗效同时适当减轻患者经济负担。医生接受建议, 当天即换用 rhTPO 继续升血小板治疗, 临床药师提示注意监护 Plt 变化, 及时把握停药指征以降低血栓风险。

2.3.2 升白细胞用药分析及药学监护 患者初始给予 G-CSF 225 μg qd 升白细胞治疗 3 d 后, WBC 出现反复性降低。医生增加 G-CSF 剂量至 300 μg qd, 同时联用 GM-CSF 300 μg qn。查阅资料显示, G-CSF 使用后, N 值曲线呈双峰形, 第 1 峰是 G-CSF 促进骨髓已成熟的粒细胞向外周血释放的结果, 第 2 峰是 G-CSF 刺激骨髓粒系造血祖细胞加速增殖、分化、成熟和释放所致^[22]。然而, 原始粒细胞分化为中性粒细胞(N)所需时间远大于外周循环粒细胞的半衰期, 在第 1 峰出现后得不到多能干细胞的快速补充, N 值会出现降低情况, 直到第 2 峰出现方可持续维持粒细胞数量, 可能需要 1~2 周时间。药师认为排除感染加重情况后, 患者 WBC、N 值的降低可能与 G-CSF 对中性粒细胞发育分化调节的作用特点有关, 而并非单药治疗无效, 是否有必要两药联合使用需要探讨, 而且可能增加不良反应的发生风险。

从作用机制上看, GM-CSF 与 G-CSF 作用位点不同, 且 GM-CSF 较 G-CSF 起效慢, 作用时间持久, 两药可能具有协同作用, GM-CSF 可作为 G-CSF 很好的补充。研究显示, G-CSF (75 μg · d⁻¹) 与 GM-CSF (75 μg · d⁻¹) 联用, 较单用 G-CSF (150 μg · d⁻¹), WBC、N 值恢复时间无明显差异, 但可明显缩短 Plt 降低时间和减少输血次数, 两组不良反应均较轻且可耐受^[23]。另有报道提出序贯联合 G-CSF (先使用) 和 GM-CSF 较单用 G-CSF, 也可缩短 Plt 降低时间; 而相反顺序则无明显差异^[24]。该患者 WBC 减少伴 Plt 进行性降低, 药师认为 G-CSF 与 GM-CSF 联合使用, 在改善血小板方面可能使患者获益, 但联合用药的合适剂量及序贯顺序仍有待大样本研究进一步明确。目前予该患者两药足量联合, 而 G-CSF 和 GM-CSF 常见不良反应均包括发热、

骨痛(G-CSF 的骨痛发生率可达 10%~30%)等, 可能会累加其肌肉骨骼疼痛、发热等相关不良反应的风险, 用药期间需重点监护。

3 小结

综上所述, 在该患者的治疗过程中, 临床药师进行全程药学监护, 结合患者脓毒性休克合并骨髓抑制及急性肾功能损伤的特殊病理状态, 对患者抗菌药物的选择和剂量的调整以及骨髓抑制治疗方案的制定提供个体化用药建议, 并通过此病例对这类特殊人群的用药治疗有了更深了解。

参 考 文 献

- 1 章金鹏, 杨亚东, 杨志勇. 消化道肿瘤患者化疗后骨髓抑制期感染特点及危险因素分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(6): 719-722
- 2 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(20015)[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9): 567-588
- 3 Berg RD. Bacterial translocation from the gastroint estinal tract[J]. Trends Microbial, 1995, 3(4): 149-154
- 4 O'Boyle CJ, Macfie J, Mitchell CJ, et al. Microbiology of bacterial translocation in humans[J]. Gut, 1998, 42(1): 29-35
- 5 李耘, 吕媛, 郑波, 等. 中国细菌耐药监测研究 2017-2018 革兰阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2508-2528
- 6 Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective; 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections[J]. World J Emerg Surg, 2017, 12(1): 1-34
- 7 Shah S, Barton G, Fischer A. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient[J]. J Intensive Care Soc, 2015, 16(2): 147-153
- 8 唐建国, 李虎, 杨春辉. 脓毒症对抗生素药代动力学和药效动力学影响[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(2): 41-45
- 9 del Mar Fernández de Gatta Garcia M, Revilla N, Calvo MV, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients[J]. Intensive Care Medicine, 2007, 33(2): 279-285
- 10 Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, et al. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity[J]. Antimicrob Agents Chemoth, 2008, 52(4): 1330-1336
- 11 孙潇潇, 邵华, 王友群, 等. 万古霉素的肾毒性研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(5): 597-600

4 陈晶晶,苏玉华,施辛,等.重症药疹严重程度评价系统(一)[J].实用皮肤病学杂志,2019,12(3):161-163

5 赵秘密,贺羽,周汛.重症药疹的临床治疗进展[J].现代医药卫生,2016,32(24):3793-3796

6 吴超,刘铁军,晋红中.药物不良反应的流行病学和发病机制研究进展[J].中华皮肤科杂志,2014,47(7):521-524

7 Yacoub MR, Berti A, Campochiaro C, et al. Drug induced exfoliative dermatitis: State of the art [J]. Clin Mol Allergy, 2016,14(1):9

8 Suess A, Sticherling M. Leflunomide in subacute cutaneous lupus erythematosus- two sides of a coin [J]. Int J Dermatol, 2008,47(1):83-86

9 叶果馨,汤日宁,刘宏,等.来氟米特引起中毒性表皮坏死松解症一例[J].中华肾脏病杂志,2016,32(3):227-228

10 Vaish AK, Tripathi AK, Gupta LK, et al. An unusual case of DRESS syndrome due to leflunomide [J]. BMJ Case Reports, 2011, doi: 10.1136/ber.06.2011.4330

11 Shastri V, Betkerur J, Kushalappa PA, et al. Severe cutaneous adverse drug reaction to leflunomide: a report of five cases [J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2006,72(4):286-289

12 祖国友,那红军.来氟米特致剥脱性皮炎1例[J].中国误诊学杂志,2006,6(20):4093-4094

13 王志英,角灿武,沈实现.来氟米特致皮肤严重不良反应的药学处置[J].中国现代药物应用,2014,8(3):158-159

14 Wang Y, Wang F, Li H, et al. Toxic epidermal necrolysis induced by leflunomide in a patient with rheumatoid arthritis [J]. J Clin Rheumatol, 2019, doi: 10.1097/rhu.0000000000000997

15 Chen CB, Abe R, Pan RY, et al. An updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity [J]. J Immunol Res, 2018,3(1):1-22

16 姚宏伟,李俊,金涌,等.单剂量口服来氟米特的人体药动学[J].中国药理学杂志,2003,38(1):47-49

17 姜红,任耘,罗粤.新型免疫调节剂——来氟米特[J].中国新药与临床杂志,2004,23(7):451-454

(2020-08-04 收稿 2020-10-14 修回)

~~~~~

(上接第47页)

12 周良辅,翁心华,黄仲义,等.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):561-573

13 罗万慰,朱春香,张海燕,等.某院85例万古霉素血药浓度监测结果分析及药学监护[J].中国医院药学杂志,2015,35(12):1142-1147

14 孙兰菊,房杰,陈明慧,等.腹腔感染病原菌耐药性监测[J].中华医院感染学杂志,2013,23(23):5854-5856

15 中华医学会外科学分会.中国腹腔感染诊治指南(2019版)[J].中国实用外科杂志,2020,40(1):1-16

16 刘晓东,熊梦瑶,朱旭,等.卡泊芬净药物不良反应的分析[J].中国临床药理学杂志,2018,34(13):88-90

17 国家药品不良反应监测中心.日本警示卡泊芬净的严重皮肤反应风险[J].内科,2017,12(4):515

18 Kaushansky K. Thrombopoietin [J]. N Engl J Med, 1998, 339(11):746-754

19 王梅,王雅杰.细胞因子对造血干/祖细胞在体外扩增作用的研究进展[J].中国癌症杂志,2000,100(1):87-89

20 王雪涛.重组人血小板生成素与白细胞介素-11 联用治疗化疗后血小板减少症的随机对照研究[J].中华肿瘤防治杂志,2008,15(14):1119-1120

21 任天舒,张岩,曲佳鑫,等.重组人血小板生成素与重组人白细胞介素 11 治疗血小板减少症疗效与安全性的 Meta 分析[J].药物流行病学杂志,2016,25(1):10-14

22 中国临床肿瘤学会.肿瘤放疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南[J].2017,39(11):868-878

23 谷焰,郑玲,伍建蓉,等.G-CSF与GM-CSF联合用药治疗化疗后骨髓抑制的比较[J].肿瘤防治研究,2007,34(2):146-148

24 冯威健,刘义冰,刘巍,等.G-CSF/GM-CSF序贯给药与G-CSF单药防治化疗后骨髓抑制的对比研究[J].中国肿瘤临床,2001,28(12):37-40

(2020-06-04 收稿 2020-10-20 修回)