

1例艾沙康唑致患者全血细胞减少的病例分析

刘晓平^{1*}, 林小鲁¹, 李剑芳^{2#} (1. 广州开发区医院药学部, 广州 510730; 2. 中山大学孙逸仙纪念医院药学部, 广州 510120)

中图分类号 R969.3; R978.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)07-0881-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.07.20



摘要 **目的** 正确识别和应对艾沙康唑引起的全血细胞减少的不良反应, 为该药的安全使用提供参考。**方法** 临床药师通过参与1例严重感染合并肾功能不全的患者使用艾沙康唑后出现全血细胞减少的病例分析, 筛查患者住院期间所用药物, 并结合药物的半衰期和相关文献, 评估了该不良反应与艾沙康唑的关系及可能的发生机制。**结果与结论** 患者全血细胞减少与艾沙康唑的关系评估为“可能相关”。使用艾沙康唑时应提高警惕, 避免同时联用相同机制或有潜在相互作用的药物。如疗程大于2周或用药前血液系统异常或合并肝肾功能损害或需要联合使用相同机制的药物者, 可考虑增加血常规监测频率。

关键词 艾沙康唑; 全血细胞减少; 病例分析; 药物不良反应

Case analysis of a patient with isavuconazonium-caused pancytopenia

LIU Xiaoping¹, LIN Xiaolu¹, LI Jianfang² (1. Dept. of Pharmacy, Guangzhou Development District Hospital, Guangzhou 510730, China; 2. Dept. of Pharmacy, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To correctly identify and deal with the adverse drug reaction as pancytopenia caused by isavuconazonium and to provide reference for the safe use of isavuconazonium. **METHODS** Clinical pharmacists analyzed a case of severe infection and renal insufficiency who experienced pancytopenia after using isavuconazonium. Clinical pharmacists screened the drugs used during hospitalization and evaluated the relationship between this adverse drug reaction and isavuconazonium, as well as the possible mechanisms, based on the half-life of the drugs and relevant literature. **RESULTS & CONCLUSIONS** The relationship between pancytopenia and isavuconazonium was assessed as “possibly related”. When using isavuconazonium, attention should be paid to avoiding the combination of drugs with the same mechanism or potential interaction. For patients who have a course of treatment for more than 2 weeks, have hematological abnormalities or complicated with liver and renal insufficiency, or should use it combined with other drug with same mechanism, it may be considered to increase the frequency of blood routine monitoring.

KEYWORDS isavuconazonium; pancytopenia; case analysis; adverse drug reaction

硫酸艾沙康唑是三唑类抗真菌药物艾沙康唑(一种14- α -去甲基化酶抑制剂)的水溶性前药, 可被血浆中的酯酶(主要是丁基胆碱酯酶)快速水解成活性成分艾沙康唑和非活性裂解产物^[1]。该药于2022年6月30日在我国获批上市, 相关不良事件报道较少。国外3项重要的有关硫酸艾沙康唑治疗侵袭性真菌病疗效观察的Ⅲ期临床试验中, SECURE和VITAL试验最常报告的不良事件为恶心、呕吐、腹泻、头痛、肝指标升高、低钾血症、

便秘、呼吸困难、咳嗽、外周水肿和背痛, 有55.0%的患者出现与药物相关的严重不良事件, 14.0%的患者因不良事件停止治疗; ACTIVE试验最常报告的不良事件为低钾血症、发热、腹泻、呕吐、便秘、血压过低、恶心、低镁血症, 有8.6%的患者出现与药物相关的严重不良事件, 10.0%的患者因不良事件停止治疗^[1-2]。但上述3项Ⅲ期临床试验中均未见发生血细胞减少的不良事件, 目前也未见有相关的病例报道。全血细胞减少指的是血常规中红细胞系、白细胞系、血小板系均减少的一种病理情况。中山大学孙逸仙纪念医院(以下简称“我院”)的临床药师参与了1例肺部感染患者使用艾沙康唑后出现全

* 第一作者 主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: 442124819@qq.com

通信作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 020-81332355。E-mail: 13826285816@139.com

血细胞减少的药学监护,现对相关情况展开分析讨论,旨在为临床安全用药提供参考。

1 病例资料

患者女,69岁,体重59.8 kg,主因“双下肢浮肿1个月,发现血肌酐升高3周”入院。患者2022年12月30日无明显诱因出现双下肢凹陷性浮肿,外院考虑慢性肾功能衰竭,治疗后无改善出院。2023年1月6日患者至广州中医药大学金沙洲医院就诊,查血常规示:血肌酐 $196\ \mu\text{mol/L}$,白蛋白 $34.2\ \text{g/L}$,血红蛋白 $115\ \text{g/L}$;双肾彩超示:双肾实质回声增强。患者遂于2023年1月17日至广州市第一人民医院就诊,查血常规示:血红蛋白 $107\ \text{g/L}$,血肌酐 $170\ \mu\text{mol/L}$,白蛋白 $29\ \text{g/L}$ 。医生考虑为慢性肾功能衰竭,予降压、降糖、利尿、护肾等治疗。患者双下肢浮肿无明显改善,于2023年1月21日出院。2023年1月29日患者无诱因地胸闷,伴活动后气促、咳嗽,为进一步诊治入住我院肾内科。

患者有糖尿病史20余年,长期口服二甲双胍、达格列净、瑞格列奈降糖,用法用量不详,血糖控制不佳;另有高血压史20余年,未口服降压药,血压最高为 $190\sim 200/80\sim 90\ \text{mmHg}$ ($1\ \text{mmHg}=0.133\ \text{kPa}$)。2023年1月17日患者口服多沙唑嗪 $4\ \text{mg}$,bid+氨氯地平 $10\ \text{mg}$,bid+阿罗洛尔 $10\ \text{mg}$,bid降压,但血压控制不佳。患者诉2023年1月23日出现一过性头晕,无黑蒙、心悸,坐下后可缓解。患者否认心脏病史、疾病外伤史、输血史,无过敏史、病毒感染史。患者入院查体示:神志清,精神可,全身皮肤、毛发分布正常,心、腹未见明显异常,肝、肾无叩痛;血氧饱和度96%,双肺呼吸音粗,右下肺呼吸音减弱,全身重度凹陷性浮肿。患者入院诊断为:(1)2型糖尿病;(2)糖尿病肾病;(3)慢性肾脏病5期;(4)肾性贫血;(5)原发性高血压;(6)肺部感染。患者入院查肺部CT示双肺多发炎症。2023年1月30日查血常规示:白细胞计数 $10.86\times 10^9\ \text{L}^{-1}$,中性粒细胞百分比84.5%,红细胞计数 $3.32\times 10^{12}\ \text{L}^{-1}$,血红蛋白 $96\ \text{g/L}$,血小板计数 $253\times 10^9\ \text{L}^{-1}$ 。

2023年2月4日患者血压、血氧饱和度降低,转入抢救监护室(emergency intensive care unit,EICU)予利尿脱水等治疗,并予哌拉西林钠他唑巴坦 $4.5\ \text{g}$,q8 h,ivgtt(2月4日至2月9日)联合左氧氟沙星 $0.5\ \text{g}$,qd,ivgtt(2月6日至2月9日)抗感染,甲泼尼龙 $20\ \text{mg}$,qd,iv(2月4日至2月9日)抗炎。2023年2月9日患者肺部CT示炎症范围较前增大,加用利奈唑胺 $600\ \text{mg}$,q12 h,po抗感染。当日患者复查血常规示:白细胞计数 $14.75\times 10^9\ \text{L}^{-1}$,中

性粒细胞百分比88.5%,红细胞计数 $3\times 10^{12}\ \text{L}^{-1}$,血红蛋白 $90\ \text{g/L}$,血小板计数 $216\times 10^9\ \text{L}^{-1}$ 。2月7日患者痰培养结果示存在嗜麦芽寡养单胞菌(药敏结果提示对复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星敏感,对美罗培南、亚胺培南耐药),且提示有酵母样真菌生长(大量菌落)。

2023年2月9日患者转入呼吸科,加用美罗培南 $0.25\ \text{g}$,q12 h,17 mL/h,ivvp+卡泊芬净 $50\ \text{mg}$,qd,ivgtt+利奈唑胺 $600\ \text{mg}$,q12 h,po+艾沙康唑 $200\ \text{mg}$,q8 h,ivgtt(2月9日至2月11日)/ $200\ \text{mg}$,qd,ivgtt(2月12日至2月24日)进一步抗感染,予异烟肼 $300\ \text{mg}$,qd,po+莫西沙星 $0.4\ \text{g}$,qd,po+乙胺丁醇 $0.75\ \text{g}$,qd,po预防性抗结核,予甲泼尼龙 $40\ \text{mg}$,q8 h,iv抗炎,予呋塞米 $20\ \text{mg}$,qd,经鼻留置胃管管饲(nasal indwelling gastric tube feeding,NGT)+螺内酯 $20\ \text{mg}$,qd,NGT利尿,予替普瑞酮 $50\ \text{mg}$,tid,NGT护胃。

2023年2月16日患者转入肾内科,继续按上述抗感染、预防性抗结核、抗炎及护胃方案治疗。患者2月17日血常规示血小板计数 $152\times 10^9\ \text{L}^{-1}$,2月19日血常规示血小板计数 $111\times 10^9\ \text{L}^{-1}$,2月22日血常规示血小板计数降至 $80\times 10^9\ \text{L}^{-1}$ 。医生考虑患者血小板呈逐渐减少趋势可能与使用抗生素相关,遂于2月24日停用美罗培南。2023年2月25日患者诉输注艾沙康唑后全身乏力,遂改为口服艾沙康唑 $200\ \text{mg}$,qd。2023年2月27日患者血常规示血小板计数降至 $42\times 10^9\ \text{L}^{-1}$ 。医生于2023年2月28日停用利奈唑胺,3月1日停用卡泊芬净,其余治疗方案不变。2023年3月3日患者出现全血细胞减少,血常规示:白细胞计数 $3.31\times 10^9\ \text{L}^{-1}$,红细胞计数 $2.29\times 10^{12}\ \text{L}^{-1}$,血红蛋白 $69\ \text{g/L}$,血小板计数 $22\times 10^9\ \text{L}^{-1}$ 。当日患者痰培养结果示存在嗜麦芽寡养单胞菌(药敏结果提示全耐药)和布氏柠檬酸杆菌(药敏结果提示对哌拉西林他唑巴坦敏感);CT结果示双肺多发炎症,以间质性为主,且较前增多。医生考虑患者仍存在肺部感染,予患者加用哌拉西林钠他唑巴坦 $2.25\ \text{g}$,q12 h,ivgtt抗感染。2023年3月4日医生予患者输注血小板1 U并停用乙胺丁醇,调整异烟肼用法用量为 $300\ \text{mg}$,qod,po。2023年3月5日患者的白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白进一步减少或降低,血常规示:白细胞计数 $1.73\times 10^9\ \text{L}^{-1}$,红细胞计数 $2.00\times 10^{12}\ \text{L}^{-1}$,血红蛋白 $60\ \text{g/L}$,血小板计数 $51\times 10^9\ \text{L}^{-1}$ 。临床药师通过分析患者住院期间的用药情况,认为患者全血细胞减少可能与艾沙康唑有较大相关性,故建议停用艾沙康唑。医生采纳临床药师意见停用艾沙康唑,并予患者皮下输注人粒细胞刺激因子

100 μg。2023年3月6日医生予患者输注去白细胞机采血小板(以下简称“去白血小板”)1 U、洗涤红细胞2 U。2023年3月7日患者痰培养结果示存在嗜麦芽寡养单胞菌(药敏结果提示全耐药)和布氏柠檬酸杆菌(药敏结果提示对哌拉西林他唑巴坦敏感),医生继续予患者哌拉西林他唑巴坦抗感染。2023年3月9日医生予患者皮下输注人粒细胞刺激因子100 μg。2023年3月10日患者血常规示:白细胞计数 $9.50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比89.5%,红细胞计数 $2.41 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$,血红蛋白74 g/L,血小板计数 $83 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。患者住院期间血常规的变化情况见图1。

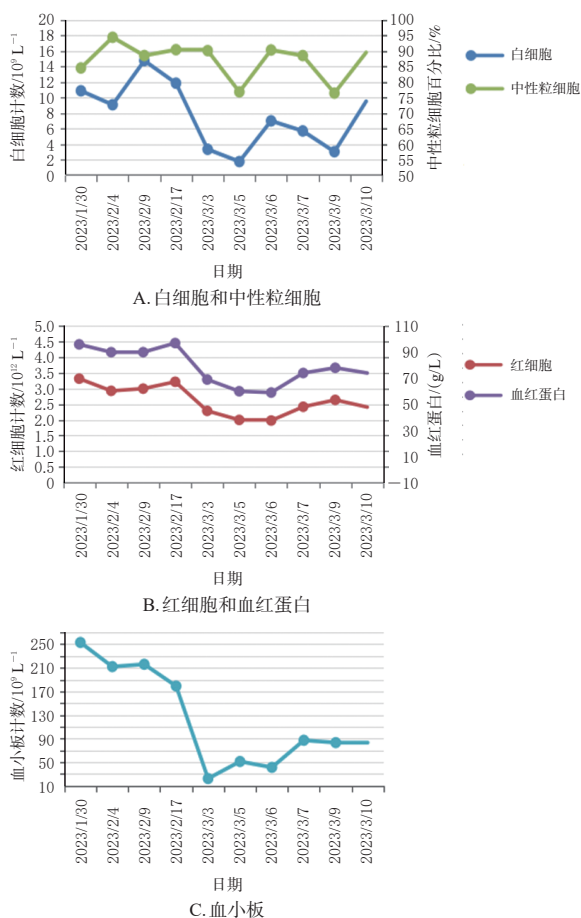


图1 患者住院期间血常规的变化情况

2023年3月10日患者生命体征平稳,双肺呼吸音较清,血常规指标未再下降,予以出院。患者出院后继续口服异烟肼及莫西沙星,后续随访时血常规未见异常。

2 分析及讨论

2.1 患者全血细胞减少的病理因素分析

全血细胞减少的诊断标准是:红细胞计数 $<3.5 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$ (男性 $<4.0 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$)或血红蛋白 $<110 \text{ g/L}$ (男性 $<120 \text{ g/L}$)、白细胞计数 $<4.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、血小板计数 $<100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ [3]。其常见病因包括再生障碍性贫血、阵发

性睡眠性血红蛋白尿、骨髓纤维化、巨幼细胞性贫血、溶血性贫血、肝硬化、脾功能亢进、严重感染、肿瘤[3]。本例患者有高血压、糖尿病史20余年,入院查血红蛋白和红细胞水平稍低、白细胞水平较高,与患者肾性贫血和肺部感染的诊断相符。患者入院后的病毒核酸检测呈阳性,咳暗红色黏稠血痰,于2023年2月1日开始抗病毒治疗后核酸检测转阴,咳血痰症状在2月16日后未再出现。医生针对患者肺部炎症进展予经验性抗感染治疗,患者在2023年2月17日血小板逐渐下降,并在3月3日出现全血细胞减少。患者经全身检查,没有发现牙龈和皮下出血的情况,也无血液系统相关疾病史;同时,其在血小板逐渐减少至全血细胞减少期间,肺部感染症状有好转。因此,可排除生理及疾病因素引起的全血细胞减少。

2.2 患者全血细胞减少与艾沙康唑的关联性分析

2.2.1 从药物不良反应时间相关性角度及已知不良反应类型分析

经查阅说明书,患者从转入EICU到发生血小板减少、全血细胞减少前,除继续在用的既往肾内科药物外,新增的其他可能引起血液系统异常的药物有:呋塞米($1/1000 \leq \text{发生率} < 1/100$)、左氧氟沙星($1/1000 \leq \text{发生率} < 1/100$)、卡泊芬净($1/100 \leq \text{发生率} < 1/10$)、利奈唑胺($1/1000 \leq \text{发生率} < 1/100$)、替普瑞酮(发生率未知)、美罗培南($1/1000 \leq \text{发生率} < 1/100$)、异烟肼(发生率未知)、莫西沙星($1/1000 \leq \text{发生率} < 1/100$)、乙胺丁醇($1/100 \leq \text{发生率} < 1/10$)、哌拉西林他唑巴坦($1/100 \leq \text{发生率} < 1/10$)。上述新增可疑药物与患者出现的血小板减少、全血细胞减少事件均有时间相关性。

2.2.2 从患者停用可疑药物后的反应分析

2023年2月25日患者诉输注艾沙康唑后全身乏力,后改用口服艾沙康唑。患者在发生血小板减少前(即2023年2月17日)已停用呋塞米、左氧氟沙星、哌拉西林他唑巴坦,这3种药品的体内半衰期分别为0.5~1、6~8、3.3~5.1 h,故可排除这3种药品导致的不良反应。2023年2月24日、2月28日、3月1日患者分别停用美罗培南、利奈唑胺和卡泊芬净,其中美罗培南在肾功能不全患者的体内半衰期为6 h,利奈唑胺的半衰期为5~7 h,卡泊芬净的半衰期为12~16 h、终末半衰期为27~50 h,患者停用上述药品时间最短为96 h,在停用这3种药品后未停用艾沙康唑,而患者血小板或全血细胞减少未缓解,因此可排除上述3种药品所致不良反应。患者于2023年3月4日停用乙胺丁醇,继续使用艾沙康唑,而乙

胺丁醇的半衰期为3~4 h,肾功能减退者可延长至8 h,本例患者停用乙胺丁醇已超过24 h,且3月5日其白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白进一步减少或降低,因此可排除乙胺丁醇所致不良反应。艾沙康唑的半衰期较长(口服半衰期为56~77 h),口服生物利用度为98%,且其吸收不受食物及胃酸pH值的影响,与艾司奥美拉唑同时使用会使艾沙康唑的最大血药浓度升高5%^[4-5]。本例患者住院期间合并使用了艾司奥美拉唑,于2023年3月5日停用艾沙康唑后,3月6日其体内血药浓度仍可维持在稳定的有效浓度范围内,因此3月6日患者红细胞计数、血红蛋白和血小板计数仍有下降。患者停用艾沙康唑后,继续使用替普瑞酮、莫西沙星、异烟肼,并予去白血小板、粒细胞刺激因子及洗涤红细胞对症处理,出院前查血常规指标较平稳。综上,临床药师认为艾沙康唑引起全血细胞减少的可能性较大。

卡泊芬净已报道过贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少的病例^[6-8],但也较为罕见。美罗培南为广谱的碳青霉烯类抗菌药物,常见不良反应有皮肤变态反应和胃肠道反应^[9-10],极少引起血小板减少,也未见有引起全血细胞减少的报道。利奈唑胺导致的白细胞减少或血小板减少报道较多,但全血细胞减少较为少见(发生率<1%^[11])。有研究发现,利奈唑胺致血小板减少为抑制免疫引起的不良反应,患者巨核细胞大多正常,使用免疫球蛋白可减缓血小板减少^[12-13]。本例患者未做骨髓活检,因此不能排除利奈唑胺加重血小板减少的可能。

艾沙康唑的使用疗程为24 d,本例患者在用药第9天即出现血小板逐渐减少,第23天出现全血细胞减少。根据我国《药品不良反应报告和监测工作手册》采用的标准可判断可疑药物与全血细胞减少的相关性:(1)合理的时间相关性——发生全血细胞减少前有确切应用某种可引起血液系统损害的药物史,且停用该药后红细胞、白细胞、血小板计数均较前增加;(2)可疑药物符合该药已知的不良反应类型;(3)停药后反应减轻;(4)未再次使用可疑药物;(5)该不良反应基本能够排除其他合并使用的药物作用所致。据此,艾沙康唑致患者全血细胞减少的关联性判定结果为“可能相关”^[14]。

2.3 艾沙康唑致全血细胞减少的机制分析

艾沙康唑是新型三唑类抗真菌药物,目前关于其导致全血细胞减少的研究较少,对于三唑类抗真菌药物引起全血细胞减少的机制也未完全清晰。艾沙康唑说明书提到其“偶见”全血细胞减少,且目前未见有病例报

道。一般认为抗菌药物所致血细胞减少主要有2种机制:一为骨髓被药物毒性作用抑制所致,二为药物通过免疫机制破坏所致,许多药物所致的血细胞减少是由双重机制引起的^[15]。国内报道了1例51岁女性患者在使用伏立康唑第6天出现全血细胞减少,行骨髓穿刺提示骨髓抑制,停用2 d后血小板和血红蛋白未再进一步减少或降低,2周后血常规恢复正常^[15]。艾沙康唑与伏立康唑同为三唑类抗真菌药物,均能抑制细胞色素P450依赖性酶羊毛甾醇14- α -脱甲基酶,从而抑制真菌麦角甾醇的合成^[16],因此认为艾沙康唑致全血细胞减少不排除与骨髓抑制相关。

2.4 本例艾沙康唑致不良反应的防治和药学监护

药源性全血细胞减少的首要治疗方案是停用可疑致病药物,严重全血细胞减少时可使用刺激骨髓的药物或输注成分血、新鲜全血,病情更严重时可行骨髓移植或干细胞移植。本例患者在2023年3月5日的血常规提示:白细胞计数 $1.73 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,红细胞计数 $2.00 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$,血红蛋白60 g/L,血小板计数 $51 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。遂停用艾沙康唑,予输注人粒细胞刺激因子2次,并予输注去白血小板和洗涤红细胞各1次,患者血常规指标逐渐恢复。

本例患者先是输注艾沙康唑出现血小板下降、全身乏力,而后改为口服艾沙康唑出现全血细胞减少。严重全血细胞减少是很多药物的剂量限制性毒性,应避免联用可能有相互作用或相同机制的药物。在使用三唑类抗真菌药物,尤其是特殊患者同时联用其他抗菌药物时,需要密切观察患者的全血细胞计数。建议在开始治疗时每周至少进行2次全血细胞计数的检查,如疗程大于2周或用药前血液系统异常或合并肝肾功能损害或需要联合使用相同机制的药物者,则应考虑增加血常规监测频率;如治疗过程中出现血液系统异常,应考虑减量或者停用可疑致病药物。

3 结语

本病例为肾衰竭、危重症患者,即使在推荐剂量下仍出现药物相关的不良反应,且艾沙康唑药物浓度监测未常规开展,危险因素的叠加进一步增加了不良反应发生的可能性和严重程度。有鉴于此,对于需要长期使用艾沙康唑的患者应注意及时识别其所致的全血细胞减少不良反应,有条件的医疗机构可开展艾沙康唑血药浓度监测。目前,艾沙康唑仍存在着临床应用时间短、用药经验不足等问题,本例患者出现的全血细胞减少不良反应未来需要更多临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] MCCORMACK P L. Isavuconazonium: first global approval[J]. *Drugs*, 2015, 75(7):817-822.
- [2] KULLBERG B J, VISCOLI C, PAPPAS P G, et al. Isavuconazole versus caspofungin in the treatment of candidemia and other invasive *Candida* infections: the ACTIVE trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(12):1981-1989.
- [3] 刘文, 吴侠, 李峰敏, 等. 全血细胞减少的病因诊断及治疗[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(17):1961-1963.
LIU W, WU X, LI F M, et al. Etiological diagnosis and treatment of pancytopenia[J]. *Chin Gen Pract*, 2011, 14(17):1961-1963.
- [4] 宋婷婷, 冯婧劼, 马荣. 抗真菌药物艾沙康唑研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(3):288-297.
SONG T T, FENG J J, MA R. Progress in research of isavuconazole, an antifungal agent[J]. *Chin J N Drugs*, 2015, 24(3):288-297.
- [5] 陈欣, 林韧. 艾沙康唑临床应用专家共识: 2023版[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(5):295-302.
CHEN X, LIN R. Consensus recommendations for the clinical application of isavuconazole: 2023 edition[J]. *J Clin Hematol*, 2023, 36(5):295-302.
- [6] VILLANUEVA A, GOTUZZO E, ARATHOON E G, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis[J]. *Am J Med*, 2002, 113(4):294-299.
- [7] MORA-DUARTE J, BETTS R, ROTSTEIN C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(25):2020-2029.
- [8] MAERTENS J, RAAD I, PETRIKKOS G, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(11):1563-1571.
- [9] 邓艳辉, 许静, 汪燕. 注射用兰索拉唑联合美罗培南致严重血小板减少症1例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2017, 36(1):56-58.
DENG Y H, XU J, WANG Y. One case of serious thrombocytopenia induced by lansoprazole and meropenem for injection[J]. *Chin J N Drugs Clin Remedies*, 2017, 36(1):56-58.
- [10] 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.
- [11] 张岩岩, 朱婉, 张静萍, 等. 利奈唑胺致乳酸酸中毒及全血细胞减少1例报道及50例文献复习[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(4):365-370.
ZHANG Y Y, ZHU W, ZHANG J P, et al. Linezolid-induced lactic acidosis and pancytopenia: one case report and literature review of 50 cases[J]. *Chin J Infect Chemother*, 2017, 17(4):365-370.
- [12] 高举, 罗春华. 自身免疫性血小板减少性紫癜的发病机制及诊治进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2003, 18(2):77-79.
GAO J, LUO C H. Progress in pathogenesis, diagnosis and treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura[J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2003, 18(2):77-79.
- [13] BERNSTEIN W B, TROTTA R F, RECTOR J T, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia[J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(4):517-520.
- [14] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 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[M]. 北京: 国家药品不良反应监测中心, 2012:49-51.
State Food and Drug Administration Drug Safety Supervision Department, National Adverse Drug Reaction Monitoring Center. Manual on reporting and monitoring of adverse drug reactions[M]. Beijing: National Adverse Drug Reaction Monitoring Center, 2012:49-51.
- [15] 杨焕芝, 宋沧桑, 李兴德, 等. 替加环素致全血细胞减少不良反应1例[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(3):277-278.
YANG H Z, SONG C S, LI X D, et al. A case of adverse reaction of pancytopenia caused by tigecycline[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2015, 35(3):277-278.
- [16] 李淑杰. 伏立康唑致骨髓抑制一例[J]. *中华全科医师杂志*, 2008, 7(10):661.
LI S J. A case of bone marrow suppression caused by voriconazole[J]. *Chin J Gen Pract*, 2008, 7(10):661.

(收稿日期:2023-08-24 修回日期:2024-03-18)

(编辑:胡晓霖)