

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.07.004

· 论著 ·

## 11 例万古霉素引起儿童药物热报道并文献复习

彭静, 徐华, 李新林, 李巧玲 (华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院, 武汉 430016)

**[摘要]**目的:探讨儿童应用万古霉素引起药物热的临床特点,为临床安全合理用药提供参考。方法:收集华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 2017 年 7 月至 2021 年 6 月应用万古霉素引起药物热的住院患儿,并对国内儿童使用万古霉素引起药物热的病例报道进行文献复习,总结用药剂量、药物热发生时间、不良反应处理及转归情况。结果:共收集万古霉素引起药物热的患儿 11 例,其中我院 4 例,文献报道 7 例。药物热发热时间 5.0(2.0~10.0)d,最高体温 39.1(38.3~40.0)℃,停药后退热时间 1.9(1.0~3.0)d,可伴随其他器官和全身不良反应,发热期间实验室检查结果未见感染指标明显升高,停药后预后良好。结论:万古霉素引起儿童药物热与感染性疾病的发热较难鉴别,应结合药物使用时间、实验室检查结果及患儿发热特点加以判断,及时停用可疑药物,避免出现严重不良反应。

**[关键词]**万古霉素;药物热;儿童

**[中图分类号]**R939.3

**[文献标识码]**A

**[文章编号]**1672-108X(2023)07-0014-04

### Eleven Cases of Vancomycin-Induced Drug Fever in Children and Literature Review

Peng Jing, Xu Hua, Li Xinlin, Li Qiaoling (Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science &amp; Technology, Wuhan 430016, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the clinical characteristics of vancomycin-induced drug fever in children, so as to provide reference for the safety of clinical drug use. **Methods:** Children with vancomycin-induced drug fever admitted into Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology from Jul. 2017 to Jun. 2021 were collected. Literature review was conducted on the case reports of vancomycin-induced drug fever in children in China, and the drug dosage, duration, adverse drug reaction symptoms and outcomes were summarized. **Results:** A total of 11 children with vancomycin-induced drug fever were enrolled, including 4 cases in our hospital and 7 cases reported in literature. The duration of drug fever was 5.0 (from 2.0 to 10.0) d, the maximum body temperature was 39.1 (from 38.3 to 40.0) °C, and the duration of fever remission was 1.9 (from 1.0 to 3.0) d, which could be accompanied by other organs and systemic adverse drug reactions. No significant increase of infection indicators was found in laboratory tests during fever, and the prognosis was good after drug withdrawal. **Conclusion:** Vancomycin-induced drug fever in children is difficult to distinguish from fever of infectious diseases, so it should be judged by the time of drug use, laboratory test results and fever characteristics of the children, and the suspected drug should be stopped in time to avoid severe adverse drug reactions.

**[Keywords]** vancomycin; drug fever; children

药物热是指在用药后出现、停药后消失的发热反应,经体格检查和实验室检测可排除其他发热原因<sup>[1]</sup>。药物热可能是一种被低估的药物不良反应,易被误诊为继发感染。药物热早期诊断和治疗对于维持具有成本效益的高质量医疗至关重要。有研究显示,药物热导致的额外住院时间为 5.49~8.70 d,包括诊断程序和治疗在内的额外费用也较高<sup>[2]</sup>。因此,若不能早期识别药物热,可能导致患者住院时间延长,并接受不必要的检查或药物治疗。万古霉素是一种糖肽类抗菌药物,对各种革兰阳性菌如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)具有高度抗菌活性。目前,儿童使用万古霉素引起药物热的不良反应报道较少,且诊断具有一定难度,为临床诊治工作带来了一定挑战<sup>[3]</sup>。本研究收集 11 例应用万古霉素引起药物热的患儿,从药物使用情况、临床表现、实验室检查、不良反应处理情况、转归等方面进行回顾性分析,以发现万古霉素引起儿童药物热的规律,为临床早发现、早处理,安全合理使用抗菌药物提供参考。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般资料

收集华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 2017 年 7 月至 2021 年 6 月应用万古霉素的住院患儿,审查医疗记录以确定是否存在与万古霉素相关的药物热。本研究已通过我院伦理委员会批准(批号 2021R087-E01)。同时,以“万古霉素”“发热”“药物热”为关键词,检索中国知网、维普和万方数据库知识服务平台,收集万古霉素引起药物热的相关个案报道。检索时间均为建库至 2021 年 6 月 30 日。纳入标准:(1)国内公开发表的个案报道;(2)患者(<18 岁)临床资料完整;(3)万古霉素引起的药物热符合我国《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第 81 号)中关联性评价标准<sup>[4]</sup>。排除标准:(1)综述性文献、临床研究文献和重复文献;(2)病例描述不清。采用回顾性研究方法,提取患儿基本信息、药物治疗过程、不良反应发生情况及

处理、实验室检查结果、转归等信息进行统计分析。采用客观标准化工具诺氏药物不良反应评估量表(诺氏评分)进行疾病与药物不良反应相关性的鉴别。诺氏药物不良反应评估量表由 10 个与药品不良反应相关的客观标准化问题构成,预先设置既定分值用于评估和确定药品的使用与不良反应的相关程度<sup>[5]</sup>,见表 1。

表 1 诺氏药物不良反应评估量表

问题	分		
	是	否	未知
1. 该药物不良反应先前是否有结论性报告?	+1	0	0
2. 该药物不良反应是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0
3. 该药物不良反应是否在停药或应用拮抗剂后有缓解?	+1	0	0
4. 该药物不良反应是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0
5. 是否存在其他因素能单独引起该药物不良反应?	-1	+2	0
6. 该药物不良反应是否在使用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0
8. 该药物不良反应是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解?	+1	0	0
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0

注:总分≥9分,表明该药物与不良反应的因果关系是肯定的,具有客观证据及定量检测数据证实;总分5~8分,表明该药物与不良反应的因果关系是很有可能有关,具有客观证据或定量检测结果支持;总分1~4分,表明该药物与不良反应的因果关系是可能有关,属于既不能够被充分证实,又不能够被完全否定的情况;总分≤0分,表明该药物与不良反应的因果关系是可疑的,属于偶然的或基本无关联的情况

## 1.2 诊断

目前,药物热尚无特异性较强的诊断标准,与感染性疾病的发热较难鉴别,往往采取排除性诊断<sup>[6]</sup>。参考 Vodovar D 等<sup>[7]</sup>提出的诊断标准:(1)口温或直肠温度>38℃;(2)体检和实验室检查未发现其他致热原因;(3)无潜在可致热状况;(4)发热出现时间与给药时间关联;(5)停药后,发热症状可在无任何处置的情况下快速消失;(6)体温恢复正常后至少 72 h 内未再出现发热;(7)排除其他鉴别诊断,如抗精神病药物所致恶性综合征、血清病样反应、血清素综合征和恶性体温过高等。

## 2 结果

### 2.1 万古霉素引起药物热病例资料

我院 2017 年 7 月至 2021 年 6 月住院患儿使用万古霉素共 2 927 例次,其中口服给药 371 例次,灌肠 2 例次,静脉输液给药 2 611 例次。通过医疗记录审查筛选出 4 例万古霉素引起药物热的病例,通过文献检索筛选出 7 例万古霉素引起药物热的病例。见表 2。患儿年龄 4.38(0.17~10.00)岁,6 例(54.5%)为女性患儿。万古霉素引起药物热临床事件的诺氏评分均≥5 分。

表 2 万古霉素引起药物热病例资料

序号	年龄/岁	性别	体质量/kg	住院时间/d	感染性疾病相关诊断	过敏史	微生物类型	手术名称
1	8.40	女	13.00	23	下肢软组织感染	无	-	-
2	0.50	男	7.50	22	化脓性脑膜炎、硬脑膜下积液	无	-	硬脑膜下钻孔引流术
3	2.90	男	14.00	22	中枢神经系统感染、支气管炎、化脓性脑膜炎	无	肺炎链球菌(痰)	-
4	5.75	男	18.00	25	脓毒血症	无	-	-
5 <sup>[8]</sup>	2.70	女	14.00	34	腰 3~骶 4 椎管内占位、皮样囊肿	未描述	MRS(分泌物)	未描述
6 <sup>[9]</sup>	8.00	女	未描述	未描述	左腕关节化脓性感染	青霉素过敏	A 群链球菌(关节腔穿刺液)	未描述
7 <sup>[9]</sup>	5.00	女	未描述	未描述	先天性心脏病(法洛四联症)术后	未描述	蜡状芽孢杆菌(血)	未描述
8 <sup>[10]</sup>	4.00	男	18.00	未描述	左髂骨急性骨髓炎	未描述	MRSA(分泌物)	脓肿切开引流、髂骨开窗术
9 <sup>[11]</sup>	10.00	女	35.00	未描述	中枢神经感染	未描述	未描述	未描述
10 <sup>[12]</sup>	0.75	男	未描述	25	上呼吸道感染、败血症、尿路感染	未描述	MSSA(血)	-
11 <sup>[13]</sup>	0.17	女	2.55	25	肺炎	未描述	MSSA(痰)	-

注:MRS-腐生葡萄球菌;MSSA-甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌

### 2.2 万古霉素应用情况与药物热出现时间

11 例患儿万古霉素给药均采用静脉滴注,根据患儿体质量及病情选用合理剂量及频次。发热前万古霉素使用总量/体质量为 0.380(0.014~0.660)g/kg,发热前万古霉素使用总量为 6.440(0.036~13.000)g,平均使用 9.100(2.000~14.000)d 后出现发热或再次发热。2 例患儿使用万古霉素期间监测血药浓度,均未超过指南推荐的血药浓度范围<sup>[14]</sup>。

### 2.3 其他不良反应与实验室检查

7 例(63.6%)患儿除出现药物热外还伴随皮疹,5 例皮疹与发热同时出现,2 例出现在退热后 1 d 内;1 例患儿发热时出现肝酶水平升高,退热后第 5 天恢

复正常;1 例患儿发热时出现中性粒细胞减少,停药 2 d 后恢复正常。患儿发热时血中白细胞计数和中性粒细胞计数均在正常范围内,C 反应蛋白(CRP)水平较前无明显升高,降钙素原(PCT)水平降低,3 例中枢神经系统感染患儿脑脊液中白细胞计数较前均明显降低,见图 1。

### 2.4 药物热处理及转归

出现万古霉素引起的药物热后,11 例患儿均停用万古霉素,发热时间 5.0(2.0~10.0)d,最高体温 39.1(38.3~40.0)℃,停药后退热时间 1.9(1.0~3.0)d,7 例患儿改用其他抗菌药物治疗,预后良好,均未再出现发热和皮疹及其他药物不良反应。

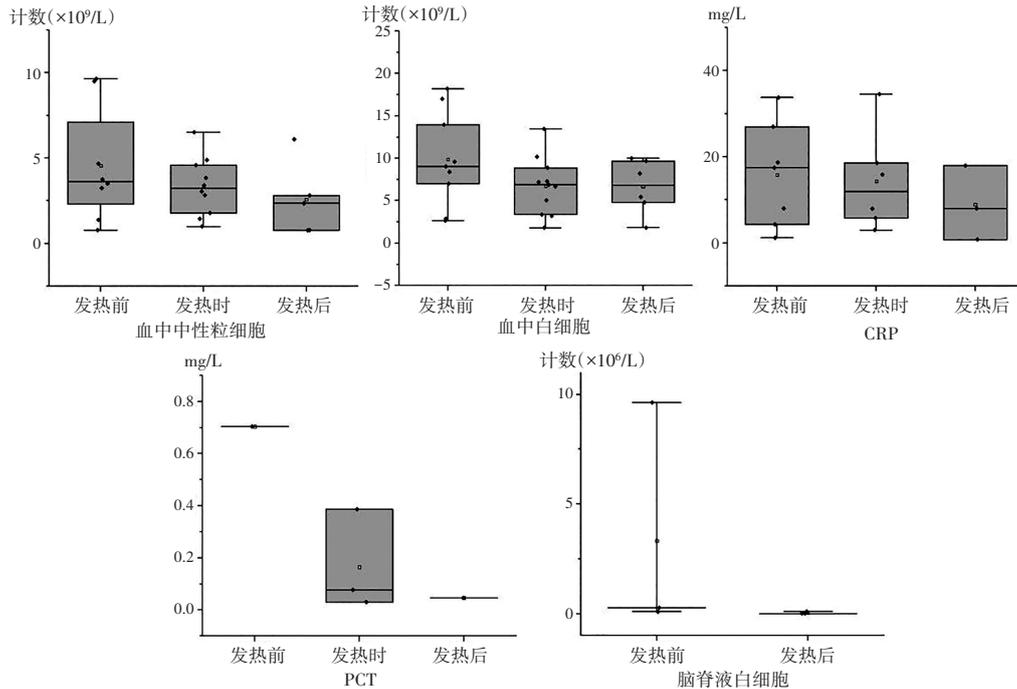


图 1 万古霉素引起药物热前后实验室检查结果

### 3 讨论

本研究通过 OpenFDA 平台 API 代码检索相关数据库<sup>[15]</sup>中 0~18 岁万古霉素不良事件报告信息,2004 年 1 月 1 日至 2021 年 7 月 22 日“发热 (pyrexia)”有 3 446 条记录 (14.5%),排名第 2 位。Vodovar D 等<sup>[2]</sup>对 1986–2007 年法国国家药物警戒数据库上报的发热不良反应进行了评估,发现万古霉素引起的药物热发生率较高,在抗菌药物中排名第 6 位。An S Y 等<sup>[16]</sup>研究显示,万古霉素的不良反应中,药物热占不良反应总数的 14.5%,排名第 3 位。但国内关于万古霉素引起发热的报道较少,尤其是针对儿童人群,可能与诊断困难有关<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,在使用万古霉素的 2 927 例患儿中,药物热发生率为 0.14%。

目前,对于万古霉素引起药物热的机制仍不明确,根据相关文献<sup>[18-19]</sup>分析可能与以下因素有关:(1)药物直接刺激体温调节中枢;(2)特异质患者使用某些药物时出现恶性高热;(3)药物纯度不够;(4)病原体被药物大量杀死后释放出异型蛋白或毒素;(5)药物变态反应,药物作为全抗原或半抗原与体内蛋白结合后均能产生抗体,抗原-抗体复合物被吞噬细胞吞噬后即可释放内源性致热原引起患者发热。变态反应引起的发热被认为是药物热中最常见类型<sup>[20]</sup>。有文献<sup>[21]</sup>报道,在成人患者中,万古霉素导致的白细胞减少症通常出现在治疗 1 周或数周后,万古霉素总剂量>25 g,而发热与药源性中性粒细胞减少症被视为均由免疫系统介导,关于万古霉素的体内蓄积是否是导致药物热的原因,本研究观察到 11 例患儿发热前万古霉素使用总量、总量与体质量比值及血药浓度均未超出指南推荐范围<sup>[22-23]</sup>,且 1 例患儿使用万古霉素 0.036 g(0.014 g/kg)时出现药物热,提

示药物热的发生可能与万古霉素使用总量和血药浓度无关。

万古霉素所致药物热的特点为发病较晚,Huang Y P 等<sup>[24]</sup>报道了 32 例成人患者应用万古霉素引起的药物热,62%患者用药后 7 d 内出现发热,多数患者停药 3 d 内体温恢复正常。但国内也有应用万古霉素后立即出现药物热的个案报道<sup>[25]</sup>。本研究中 11 例药物热患儿的临床特点包括:发生于各年龄段儿童,性别分布较均衡,发热出现时间为用药开始后 2~10 d,最高体温 38.3~40.0℃,停用万古霉素 1~3 d 后体温逐渐恢复正常。

对于药物热,较有效的治疗方法为停用可疑药物、补液,促进药物排泄和退热,不建议使用退热药物<sup>[26]</sup>。本研究 11 例患儿中 7 例停用万古霉素后换用其他类型抗菌药物治疗,其余患儿采用对症治疗,未再出现任何药物不良反应,均治愈出院。实验室检查结果提示,停用万古霉素后感染指标未出现再次升高迹象。

综上所述,临床应用万古霉素治疗的过程中,若患儿出现不明原因的发热,应引起广大医护人员注意,考虑药物热的可能。结合药物使用时间、实验室检查结果及患儿发热特点,考虑药物热时应及时停用可疑药物,避免出现严重不良反应,保障患儿用药安全。

### 参考文献:

[1] MACKOWIAK P A, LEMAISTRE C F. Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature [J]. *Ann Intern Med*, 1987, 106(5): 728-733.  
 [2] VODOVAR D, LE BELLER C, MÉGARIBANE B, et al. Drug fever: a descriptive cohort study from the French national pharmacovigilance database [J]. *Drug Saf*, 2012, 35(9): 759-767.  
 [3] LABBUS K, JUNKMANN J K, PERKA C, et al. Antibiotic-

- induced fever in orthopaedic patients--a diagnostic challenge [J]. *Int Orthop*, 2018, 42(8): 1775-1781.
- [4] 李博, 高蕊, 李睿, 等. 药物临床试验不良反应/不良事件关联性判定方法研究探讨[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(12): 1465-1470.
- [5] 刘翔, 赵秀, 冯筱雅, 等. 诺氏评估量表在注射用丹参多酚酸盐不良反应评价中的作用[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(9): 58-62.
- [6] 孟银梅, 黄敏, 刘传苗. 288 例不明原因发热患者的临床病因分析[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2019, 40(6): 690-693.
- [7] VODOVAR D, LE BELLER C, LILLO-LE-LOUET A, et al. Drug-induced fever: a diagnosis to remember [J]. *Rev Med Interne*, 2014, 35(3): 183-188.
- [8] 何翠瑶, 樊继山, 吴青, 等. 临床药师对一例万古霉素致药物热的分析和处理[J]. *药学服务与研究*, 2017, 17(2): 120-123.
- [9] 李勇, 张雪梅. 万古霉素致儿童药物热 2 例[J]. *中国药物应用与监测*, 2010, 7(4): 257-258.
- [10] 董迪, 李静, 张威. 注射用万古霉素致小儿药物热 1 例[J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(5): 316-317.
- [11] 程刚英, 马钊, 姜茜, 等. 万古霉素致患儿发热性中性粒细胞减少案例分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2019, 16(4): 253-255.
- [12] 吴迎峰, 叶继锋. 1 例万古霉素导致儿童药物热的药学监护[J]. *儿科药理学杂志*, 2021, 27(2): 47-51.
- [13] 陈家仁, 刘文燕. 一例婴幼儿应用万古霉素致药物热的病例分析[J]. *家庭医药*, 2019(1): 68-69.
- [14] RYBAK M J, LE J, LODISE T P, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(6): 1361-1364.
- [15] 包旭. 美国 OpenFDA 公众健康项目介绍[J]. *中国执业药师*, 2015, 12(10): 18-22.
- [16] AN S Y, HWANG E K, KIM J H, et al. Vancomycin-associated spontaneous cutaneous adverse drug reactions [J]. *Allergy asthma & immunology research*, 2011, 3(3): 194-198.
- [17] 史惠卿, 雍小兰, 胡婷婷. 万古霉素致药物热的药学监护[J]. *西南军医*, 2013, 15(6): 643-645.
- [18] JOHNSON D H, CUNHA B A. Drug fever [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 1996, 10(1): 85-91.
- [19] 赵国兴. 实用药源性疾病诊断治疗学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1994: 16-19.
- [20] GRUCHALLA R S, PIRMOHAMED M. Clinical practice: antibiotic allergy [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(6): 601-609.
- [21] 毛璐, 何绥平, 李静. 万古霉素致发热及白细胞减少[J]. *药物不良反应杂志*, 2003, 5(5): 334-335.
- [22] 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(11): 561-573.
- [23] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. *中华传染病杂志*, 2012, 30(11): 641-646.
- [24] HUNG Y P, LEE N Y, CHANG C M, et al. Tolerability of teicoplanin in 117 hospitalized adults with previous vancomycin-induced fever, rash, or neutropenia: a retrospective chart review [J]. *Clin Ther*, 2009, 31(9): 1977-1986.
- [25] 王英娟, 司玉玲, 蔡振家, 等. 万古霉素致高热 1 例[J]. *医学理论与实践*, 2005, 18(2): 147.
- [26] 丁满拴, 郭娟, 武保福, 等. 药源性发热浅析[J]. *药物流行病学杂志*, 2003, 12(6): 306-308.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-09-26 修回日期:2021-11-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.07.005

• 论著 •

## 儿童医院合理用药信息智能提示系统的构建及应用

佟岩, 魏婷, 刘斌, 徐曼, 李恒新 [哈尔滨医科大学附属第六医院(哈尔滨市儿童医院), 哈尔滨 150000]

**[摘要]**目的:构建并应用儿童医院合理用药信息智能提示系统,使医师、护士、药师在临床一线工作时能够更加方便、快捷、准确地查询药品信息,并获得用药风险要点提示。**方法:**建立合理用药信息智能提示系统,添加儿童专用功能模块,利用 SPSS 22.0 软件比较分析应用系统前后的不合理处方/医嘱比例,同时统计系统应用后提供的药学风险要点提示数目及类型。**结果:**合理用药信息智能提示系统运行后,不合理处方/医嘱比例显著下降,运行初期由 20.09% 下降至 6.36%,平稳期降至 2.68%;与 2020 年同期比较,2021 年不合理处方/医嘱比例下降明显,由 20.09% 降至 5.46% ( $P < 0.05$ )。自系统应用后,共提供 5 192 条风险提示信息,包括高危(红色)220 条(4.24%),中危(黄色)1 458 条(28.08%),低危(橙色)3 514 条(67.68%);其中儿童用药剂量信息提示最多,达 2 827 条(54.45%),其次为药品不良反应信息提示,达 917 条(17.66%)。**结论:**儿童医院应用合理用药信息智能提示系统可为临床提供精准化药学信息服务,提高医护人员工作效率及处方/医嘱合理率,减少用药错误,促进医院提升合理用药水平。

**[关键词]**儿童合理用药;信息提示系统;用药风险要点;智能化

**[中图分类号]** R95

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1672-108X(2023)07-0017-04

**基金项目:**2021 年度黑龙江省卫生健康委科研课题,编号 20211313050014。

**作者简介:**佟岩(1986.05-),女,硕士,主管药师,主要从事儿童合理用药及管理工作,E-mail:20609391@qq.com。