

万古霉素持续给药在儿童感染中的研究进展[△]

果茵茵^{1*}, 党翔吉¹, 何因因², 曹雯^{2#} (1. 兰州大学第二医院药剂科, 兰州 730030; 2. 兰州大学第二医院重症医学科, 兰州 730030)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)01-0125-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.01.028



摘要 万古霉素属于糖肽类抗菌药物,用于革兰阳性菌感染的治疗。持续性给予万古霉素是一种较新的给药方法。近年来,持续性给药的优点已在成人中获得了较好的验证,其既能保证血药浓度尽早达标,又能减少肾毒性的发生。儿童的万古霉素药动学具有较大变异,导致间歇性给予万古霉素后个体间血药浓度差异过大,因此,持续性给予万古霉素在儿童中可能存在一定的优势。针对持续性给药方式是否适合儿童的问题,本文对目前的相关研究文献及个案报道进行综述。

关键词 万古霉素; 给药方式; 持续性给药; 间歇性给药; 儿童

Progress of Continuous Administration of Vancomycin in Children with Infections[△]

GUO Yinyin¹, DANG Xiangji¹, HE Nannan², CAO Wen² (1. Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 2. Intensive Care Unit, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

ABSTRACT Vancomycin is the glycopeptide antibiotic used in the treatment of Gram-positive bacteria infections. Continuous administration of vancomycin is a relatively new method of administration. In recent years, the advantages of continuous administration have been well verified in adults, which can not only ensure that the blood concentration reaches the standard as soon as possible, but reduce the occurrence of renal toxicity. The pharmacokinetics of vancomycin in children are highly variable, resulting in a large blood drug level difference between individuals after intermittent vancomycin administration. Therefore, continuous administration of vancomycin may have certain advantages in children. This article reviews the current literature and case reports on the suitability of continuous administration in children.

KEYWORDS Vancomycin; Administration; Continuous infusion; Intermittent administration; Children

万古霉素是一种糖肽类抗菌药物,可用于多种革兰阳性菌感染的治疗,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)。研究方向,在成人中,万古霉素药-时曲线下面积(AUC)与最低抑菌浓度(MIC)之比(AUC/MIC)在400~600 mg·h/L时(假设MIC为1 mg/L),可提高临床疗效并最大限度地减少肾毒性^[1-2]。然而,在儿童中,由于不同年龄患者的万古霉素药动学具有较大的变异性,从而导致感染部位药物暴露的差异,因此,目前仍缺乏儿童使用万古霉素的评价指标。在临床实践中,由于计算AUC难度较大,遂将谷浓度作为AUC的替代指标,即当MIC≤1 mg/mL时,患者谷浓度达到15~20 mg/L即判定为达到目标浓度。对于儿童,在确定目标谷浓度方面仍存在较多争议。大多数研

究结果表明,万古霉素谷浓度在6~11 mg/L时可实现AUC/MIC>400 mg·h/L,但此浓度尚未达成共识^[3-4]。《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020更新版)》中建议万古霉素谷浓度为5~15 mg/L^[5]。

在成年人中,连续输注万古霉素(CIV)已被评估为间歇性输注万古霉素(IIV)的替代方案,其潜在优势包括更早达到浓度目标、血清浓度变化较小、易于药物浓度的监测、肾毒性风险较低^[6-10]。与成人相比,儿童肾脏清除率较高,使用IIV达到治疗药物浓度需要更高的给药剂量和更短的间隔^[11-14]。然而,更高剂量万古霉素也与儿童肾毒性增加有关^[15]。目前,儿童使用CIV的研究逐年增加,皆以回顾性研究和个案报道居多,该给药方式用于儿童的疗效和安全性数据仍有限,因此,本综述旨在为儿童人群使用CIV的疗效和安全性提供证据。

1 从年龄进行分析

1.1 在新生儿及90 d内的婴儿中的应用

Tauzin等^[16]评估了一种简化的CIV方案[首剂为15 mg/kg,输注1 h,维持剂量为30 mg/(kg·d)]达到目标血清浓度的效

△ 基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(No. 23JRRA1622, No. 20JR10RA749);兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目(No. CY2022-MS-A15)

* 副主任医师,硕士。研究方向:抗感染临床药学、循证药学。E-mail: guoyinyin1026@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:重症感染。E-mail: smilecao2009@126.com

率,并将结果与其他已发表的给药方案进行了比较,以确定适合新生儿的给药方案。该研究共纳入 75 例早产儿,53.3% 的患儿出生在妊娠 28 周之前。在第 1 次进行万古霉素血药浓度测定时(负荷 18 h 内),只有 30.8% 的患儿达到了目标血清浓度(20~30 mg/L),43.9% 的患儿血药浓度未达标,25.3% 的患儿血药浓度>30 mg/L,甚至有 7.7% 的患儿血药浓度>40 mg/L。在第 1 次检测后或剂量调整后,有 61.5% 的患儿的万古霉素血药浓度达到了治疗目标。该研究结果表明,对于新生儿,在给予简化 CIV 方案后,需 34 h(24.5~74.5 h)才能达到有效的治疗浓度。该研究发现,出生后年龄(PNA)($P=0.001$)、性别($P=0.05$)、校正胎龄(CGA)($P=0.04$)、患儿体重($P=0.04$)和血肌酐水平($P<0.0001$)对万古霉素血药浓度有显著影响。但作者认为,由于早产人群具有较高的个体间变异性,简化的 CIV 给药方案并不适用于该类人群。与其他已发表的新生儿 CIV 治疗方案相比,考虑 CGA 和血肌酐 2 个参数的药动学模型可以帮助预测新生儿个体间的变异。该研究为回顾性分析,缺乏临床数据,血培养阳性率较低,因此其结论具有一定的局限性。

林桃等^[17]共纳入 96 例诊断为败血症的新生儿,入组患儿年龄均<28 d,足月儿,体重>2 500 g。CIV 组 48 例患儿,给予万古霉素 15 mg/kg 的负荷剂量,之后 45 mg/kg,24 h 持续泵入。IIV 组 48 例患儿,接受万古霉素 15 mg/kg,每 8 h 给药 1 次的给药方案。最终研究结果显示,CIV 组患儿在给药 72 h 内的体温、痰量及血常规中白细胞总数或中性粒细胞百分比比较 IIV 组有一定的改善,并且炎症指标水平有效降低,如血沉、降钙素原、C 反应蛋白,但两组患儿在肝肾功能方面的差异无统计学意义($P>0.05$)。

Gwee 等^[18]开展了一项关于儿童 CIV 与 IIV 的多中心、非盲法随机对照试验,共纳入 104 例 0~90 d 的婴儿,且都在新生儿重症监护室接受治疗。该研究排除了 PNA<25 周、对糖肽类抗菌药物过敏或肾损害、需要体外膜氧合的患儿。第 1 个稳态浓度定义为 IIV 第 4 次或第 5 次剂量前的血清浓度或负荷剂量 18~30 h 后并开始 CIV 后的血清浓度。平均治疗 5 d。结果显示,与 IIV 组相比,CIV 组达到目标血清浓度的患儿所占比例较高,差异有统计学意义(85% vs. 41%, $P<0.001$);IIV 达到目标血清浓度的平均时间和剂量调整次数显著多于 CIV。与 IIV[60.6±53.0 mg/(kg·d)]相比,CIV 达到预期血清浓度所需的平均日剂量更小,差异有统计学意义($P=0.01$);两组患儿在不良反应或临床疗效方面的差异无统计学意义($P>0.05$)。该研究的结论为,与 IIV 相比,CIV 通过更小的日剂量、更少的剂量调整次数,更早地实现目标血清浓度。该研究的局限性在于,尽管研究设计较为合理,但由于样本量较小,导致两组患儿在万古霉素相关肾毒性和死亡率方面的差异无统计学意义($P>0.05$)。

Demirel 等^[19]对比 CIV 与 IIV 治疗迟发性新生儿败血症的差异时发现,两种给药方案具有相似的临床疗效,但 52.8% 的 CIV 组患儿在用药 48 h 后血药浓度达标,而 IIV 组仅 34.1% 的患儿达标,两组的差异有统计学意义($P<0.002$)。因此,CIV 具有较好的适应性,减少了患儿的采血次数。

1.2 在儿童中的应用

Hurst 等^[20]回顾性分析了 240 例使用万古霉素从 IIV 转换为 CIV 的病例,入选病例年龄为 31 d 至 18 岁,排除基线肾功能不全或接受体外膜氧合的患儿。240 例患者中,76 例的最终稳态血药浓度为 10~15 μg/mL,164 例血药浓度在 15~20 μg/mL。大多数患者初始因血药浓度不达标从 IIV 转换为 CIV。该研究根据患者年龄层(31 d 至 2 岁、>2~<8 岁、8~18 岁)对获得目标血清浓度所需的每日 CIV 总剂量和安全性进行分析。最终结果显示,<8 岁的儿童取得目标血清浓度(15~20 μg/mL)时所需每日总剂量[31 d 至 2 岁:(50.2±7.2)mg/(kg·d);>2~<8 岁:(50.6±6.3)mg/(kg·d)]高于其他年龄层[8~18 岁:(44.7±10.2)mg/(kg·d)],差异有统计学意义($P=0.008$);并且≥8 岁达到该目标范围的患者数明显多于<8 岁的患者,差异有统计学意义($P<0.005$);但在不同年龄层之间,达到目标血清浓度所需的时间相近。整个研究中共有 2 例患者出现肌酐升高>50%,这 2 例患者均联合应用肾毒性药物,如两性霉素 B,但在出院前患者肾功能皆恢复正常。因此,作者得出结论,CIV 是一种有效和安全的给药策略,当无法达到目标血清浓度时,可以作为一种替代治疗方案,但需注意<8 岁的儿童需要较大的日剂量来达到所需的血清浓度。虽然该研究是一项纳入样本量较多的儿童 CIV 研究,但由于是回顾性研究,其结论仍需进一步在临床实践中进行验证。

Wysocki 等^[21]回顾性分析了 2010 年 7 月至 2020 年 6 月在儿童医院住院期间接受 CIV 的病例,比较了两种给药方案达到目标浓度所需的日剂量,并探讨了 CIV 的安全性。该研究共纳入 14 例患者(77% 为男性),中位年龄为 7 岁,大多数患者(71%)接受 CIV 治疗。结果显示,与 CIV 相比,IIV 实现目标浓度所需的中位日剂量更高[82.4 mg/(kg·d) vs. 50.5 mg/(kg·d)],差异有统计学意义($P=0.02$);尽管 IIV 的日剂量更高,但两种给药方案的目标浓度相似(16.6 mg/L vs. 17.6 mg/L),差异无统计学意义($P=2.00$)。因此作者认为,在儿童中使用 CIV 的耐受性好,是一种有效的 IIV 替代方案。

Roshan 等^[22]开展了随机双盲研究,共纳入 68 例入住儿童重症监护病房(PICU)的患儿(CIV 组 33 例,IIV 组 35 例)。CIV 组患儿的万古霉素给药剂量为 15 mg/kg(1 h 内给予),之后 24 h 内给予 60 mg/kg;IIV 组患儿采用万古霉素 60 mg/(kg·d),分 4 次给药,每次输注时间>1 h。采用药动学软件计算给药后 48~72 h 的 AUC₂₄。结果显示,与 IIV 组(23%)相比,CIV 组 82% 的患儿 AUC₂₄≥400 mg·h/L,为(587.7±184.4)mg·h/L,两组的差异有统计学意义($P<0.05$),因此作者认为 CIV 在儿童中应用具有一定的优势。在整个研究期内,两组各有 1 例患儿出现肾损伤。该研究也存在一定的局限性,如研究中病原体培养阳性率低,无法进行微生物学评估,限制了 MIC 的评价;此外,由于 PICU 无全面的听力评估,导致作者无法对万古霉素潜在的耳毒性进行评判。

2 在不同基础疾病中的应用

2.1 患有血液系统疾病的儿童

Guilhaumou 等^[23]回顾性评估了 121 例中性粒细胞减少症

伴发热的儿童使用 CIV 的药动学,并开发了一种基于药动学模型的优化剂量方案,旨在达到 20~25 mg/L 的目标血清浓度。该研究表明,大多数患儿的万古霉素血药浓度 < 20 mg/L,仅有约 16% 的患儿血清浓度在目标范围内。该研究将体重、肿瘤类型和是否使用环孢霉素等影响万古霉素清除的参数纳入药动学模型中,并通过重复模拟进行测试,结果表明,对于体重 < 15 kg、实体肿瘤和未接受环孢霉素治疗的儿童,需给予更大的万古霉素剂量 [75 mg/(kg·d)]。该研究的局限性在于缺乏关于临床结果、不良反应、剂量调整和治疗持续时间的具体细节。

Hoegy 等^[24]的研究纳入了 94 例采用 CIV 治疗的儿童,最终观察其血药浓度达标的情况,并通过实验确定了影响达到目标血药浓度的变量。入选儿童年龄为 4.3 个月至 17.9 岁,肾功能正常,罹患血液病或肿瘤。该研究将 94 例患者按照治疗 48 h 后的血药浓度分为充足组 (14~21 mg/L)、低组 (<14 mg/L) 或高组 (>21 mg/L)。结果显示,58.5% 的患者的血药浓度达标,而低组和高组的患者分别占 32.9% 和 8.5%。造血干细胞移植是该研究确定的唯一影响血清万古霉素浓度的变量。33.3% (5/15) 接受移植的患者达到了预期血药浓度,而 63.3% (50/79) 未接受移植的患者达到了目标范围,两者的差异有统计学意义 ($P = 0.031$)。与血液病患者 [54.4% (37/68)] 相比,肿瘤患者的血药浓度达标率更高 [69.2% (18/26)],但两者的差异无统计学意义 ($P = 0.142$)。此外,性别 ($P = 0.500$)、体重指数 ($P = 0.657$) 对目标浓度无影响。但潜在疾病如血液系统恶性肿瘤似乎发挥了作用,这与成人的研究数据类似。其可能的原因是急性髓系白血病等疾病患者在使用大量液体治疗后,药物扩散到细胞外液中,从而导致万古霉素清除率升高。该研究的局限性在于样本量小、人群异质性大,缺乏微生物结果和不良事件的报告。

2.2 囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 儿童

在 CF 中使用 CIV 的数据仅限于病例报告。Fung^[25] 报告了在 3 例痰培养为 MRSA 的 CF 患者中使用 CIV 的情况。1 例患者使用 IIV 无法达到理想的血清万古霉素浓度;另外 2 例患者使用 IIV 未能得到预期临床效果。(1) 病例 1: 1 例 3 岁女性患儿,痰培养为 MRSA (MIC 为 1 mg/L) 和铜绿假单胞菌。初始给予万古霉素 (15 mg/kg, 每 6 h 给药 1 次) 和美罗培南治疗,但在万古霉素剂量增加到 19 mg/kg 时,血清万古霉素浓度仅为 7.5 mg/L。遂更换为 CIV [50 mg/(kg·d)], 24 h 后血清万古霉素浓度为 14.2 mg/L (AUC/MIC 为 333 mg·h/L), 患儿临床症状明显改善,在治疗第 6 日出院,抗感染总疗程为 14 d。(2) 病例 2: 1 例 17 岁女性患儿,首次入院使用美罗培南、妥布霉素和万古霉素 20 mg/kg (稳态谷浓度为 14.7 mg/L) 治疗,2 周后因病情加重再次入院。入院后给予 CIV [40 mg/(kg·d)], 同时给予左氧氟沙星和多黏菌素 (既往痰培养为 MRSA、铜绿假单胞菌和白色念珠菌)。24 h 后血清万古霉素浓度为 22.5 mg/L, AUC/MIC 为 540 mg·h/L (MIC 为 1 mg/L, MRSA) 和 270 mg·h/L (MIC 为 2 mg/L, MRSA), 患儿病情明显好转,近期再未发作。(3) 病例 3: 1 例 15 岁女性患

儿,痰培养为 MRSA (MIC 为 1 mg/L) 和嗜麦芽窄食单胞菌,开始使用万古霉素 (22 mg/kg, 每 8 h 给药 1 次,血清浓度为 13.3 mg/L) 和美罗培南。后期更改为 CIV [31 mg/(kg·d)], AUC/MIC 为 436 mg·h/L, 患儿病情逐渐稳定。上述 3 例患儿在使用万古霉素期间,未出现肾功能异常。作者认为, CIV 使得万古霉素的使用更便利,且 CIV 的给药剂量比 IIV 小,更易达到目标浓度,因此, CIV 是一个安全、简便的治疗 MRSA 所致 CF 的给药方式。

3 展望

在成人中,连续输注已作为间歇给药的一种替代给药方式,以变更快地实现目标浓度,同时简化药物监测方法,降低不良反应发生率。与成人不同,儿童肾脏清除率较高,万古霉素血药浓度变异较大。在儿童人群使用 IIV 可能在一段时间内无法达到目标浓度,从而导致治疗失败或病情延误。因此, CIV 可能是一种提前达到目标浓度的给药方式,但目前多数研究为回顾性研究,样本量相对较小,在结论上仍具有一定的局限性,仍需大规模的随机对照试验证实 CIV 给药方式的优势。

参考文献

- [1] 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]. *Am J Health Syst Pharm*, 2020, 77(11): 835-864.
- [2] DAI N, JIANG C Y, WANG Y C. Relationship between vancomycin-induced nephrotoxicity and vancomycin trough concentration in older adults: a retrospective observational study [J]. *Indian J Pharmacol*, 2023, 55(3): 155-161.
- [3] TKACHUK S, COLLINS K, ENSOM M H H. The relationship between vancomycin trough concentrations and AUC/MIC ratios in pediatric patients: a qualitative systematic review [J]. *Paediatr Drugs*, 2018, 20(2): 153-164.
- [4] KISHK O A, LARDIERI A B, HEIL E L, et al. Vancomycin AUC/MIC and corresponding troughs in a pediatric population [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2017, 22(1): 41-47.
- [5] HE N, SU S, YE Z K, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(Suppl 4): S363-S371.
- [6] MA N H, WALKER S A N, ELLIGSEN M, et al. Retrospective multicentre matched cohort study comparing safety and efficacy outcomes of intermittent-infusion versus continuous-infusion vancomycin [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(4): 1038-1046.
- [7] HAO J J, CHEN H, ZHOU J X. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 47(1): 28-35.
- [8] MALUANGNON C, TONGYOO S, PERMPIKUL C. Continuous vancomycin infusion versus intermittent infusion in critically ill

- patients[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 7751-7760.
- [9] SCHLOBOHM C J, ZHU E, DUBY J J. Continuous infusion versus intermittent infusion vancomycin in a burn center intensive care unit [J]. *Burns*, 2021, 47(7): 1495-1501.
- [10] YAMADA C H, TELLES J P, OLIVEIRA D D S, et al. Comparison of intermittent versus continuous-infusion vancomycin for treating severe patients in intensive care units[J]. *Braz J Infect Dis*, 2020, 24(4): 356-359.
- [11] LEE S M, YANG S, KANG S, et al. Population pharmacokinetics and dose optimization of vancomycin in neonates [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6168.
- [12] SRIDHARAN K, ABBASI M Y, MULUBWA M. Population pharmacokinetics and dose optimization of vancomycin in critically ill children[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2021, 46(4): 539-546.
- [13] MULUBWA M, GRIESEL H A, MUGABO P, et al. Assessment of vancomycin pharmacokinetics and dose regimen optimisation in preterm neonates[J]. *Drugs R D*, 2020, 20(2): 105-113.
- [14] VAN DER HEGGEN T, BUYLE F M, CLAUS B, et al. Vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring practices: guidelines versus real-life[J]. *Int J Clin Pharm*, 2021, 43(5): 1394-1403.
- [15] KWAK S, KIM J Y, CHO H. Vancomycin-induced nephrotoxicity in non-intensive care unit pediatric patients[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20681.
- [16] TAUZIN M, COHEN R, DURRMEYER X, et al. Continuous-infusion vancomycin in neonates: assessment of a dosing regimen and therapeutic proposal[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 188.
- [17] 林桃, 邓锦有, 何珊海, 等. 万古霉素持续静脉给药治疗新生儿败血症的临床观察[J]. *广东医科大学学报*, 2018, 36(5): 519-522.
- [18] GWEE A, CRANSWICK N, MCMULLAN B, et al. Continuous versus intermittent vancomycin infusions in infants: a randomized controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2019, 143(2): e20182179.
- [19] DEMIREL B, İMAMOĞLU E, GURSOY T, et al. Comparison of intermittent versus continuous vancomycin infusion for the treatment of late-onset sepsis in preterm infants [J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2015, 8(2): 149-155.
- [20] HURST A L, BAUMGARTNER C, MACBRAYNE C E, et al. Experience with continuous infusion vancomycin dosing in a large pediatric hospital[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2019, 8(2): 174-179.
- [21] WYSOCKI E, TANSMORE J. When there is no trough: use and outcomes of continuous-infusion vancomycin at a free-standing children's hospital[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2022, 27(5): 452-456.
- [22] ROSHAN N S B, MIRRAHIMI B, NAJMEDDIN F, et al. Comparison of the areas under the curve of vancomycin continuous vs. intermittent infusion in critically ill pediatrics: a randomized clinical trial[J]. *Iran J Pharm Res*, 2024, 23(1): e145933.
- [23] GUILHAUMOU R, MARSOT A, DUPOUEY J, et al. Pediatric patients with solid or hematological tumor disease: vancomycin population pharmacokinetics and dosage optimization [J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(5): 559-566.
- [24] HOEGY D, GOUTELLE S, GARNIER N, et al. Continuous intravenous vancomycin in children with normal renal function hospitalized in hematology-oncology: prospective validation of a dosing regimen optimizing steady-state concentration [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2018, 32(3): 323-329.
- [25] FUNG L. Continuous infusion vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients [J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(10): e26.

(收稿日期:2024-04-17 修回日期:2024-08-21)

(上接第 124 页)

- [19] 孙洋馨, 许洋, 王彦丽, 等. 三七总皂苷和复方苦参注射液联合化疗对急性髓系白血病患者血清 VEGF 和 LDH 水平的影响 [J]. *中国民族民间医药*, 2022, 31(17): 97-99, 118.
- [20] LI Z H, ZHANG R M, YIN X W, et al. Realgar (As₄S₄), a traditional Chinese medicine, induces acute promyelocytic leukemia cell death via the Bcl-2/Bax/Cyt-C/AIF signaling pathway *in vitro* [J]. *Aging*, 2022, 14(17): 7109-7125.
- [21] SHI Y F, LIU L, HE L L, et al. Combining triptolide with ABT-199 is effective against acute myeloid leukemia through reciprocal regulation of Bcl-2 family proteins and activation of the intrinsic apoptotic pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 555.
- [22] CHEN M, QIAO Y Y, CAO J, et al. Biomimetic doxorubicin/ginsenoside co-loading nanosystem for chemoimmunotherapy of acute myeloid leukemia[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 273.
- [23] 闫理想, 姜静, 杨向东, 等. 微液清颗粒逆转复发/难治性急性髓系白血病(非 APL)耐药的临床观察[J]. *天津中医药*, 2023, 40(3): 273-280.
- [24] 张静娴, 陈信义, 田劭丹. 益血生胶囊基于肾主骨生髓化血理论治疗贫血的临床实践[J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(5): 731-735.
- [25] 杨超, 郭素芬, 张铭宇, 等. 八珍汤联合化疗治疗急性白血病的效果[J]. *中国当代医药*, 2024, 31(11): 105-108.
- [26] 杨秀鹏, 许勇钢, 麻柔, 等. 益气通阳颗粒对免疫性血小板减少症模型小鼠的治疗作用及机制[J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(4): 502-508.
- [27] 周婷婷, 庄步玺, 王明松, 等. 中药“祛白清髓汤剂”联合化疗治疗复发、难治性急性髓细胞白血病的临床研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(43): 18-20.
- [28] 吴秋萍, 余菊, 朱婷, 等. 中西医结合干预对急性白血病化疗患者不良反应的防治效果[J]. *河北中医*, 2024, 46(4): 601-605.
- [29] 罗美, 张稚淳, 丁皓, 等. 肠胃舒胶囊控制肺癌表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂相关腹泻疗效观察[J]. *世界中医药*, 2023, 18(10): 1428-1432.
- [30] 陆泳萍, 方奕奇. 扶正祛邪法辅助化疗治疗急性髓系白血病的效果观察[J]. *现代养生*, 2022, 22(18): 1567-1569.

(收稿日期:2024-07-28 修回日期:2024-09-14)