

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)12-0132-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.12.025



1例低纤维蛋白原血症伴药物性骨髓抑制患儿抗凝治疗药学监护实践

严莉, 曹小琴, 王欢[△]

(武汉亚心总医院, 湖北 武汉 430056)

摘要:目的 探讨临床药师在儿童抗凝治疗中的作用。方法 回顾医院收治的1例心脏瓣膜置换术后患儿因呕吐入院并出现低纤维蛋白原血症和重度骨髓抑制的诊疗过程。患儿因急性胃炎、中度贫血等病情入院,予华法林抗凝、利奈唑胺抗感染及对症支持治疗。治疗第5天,患儿呕吐原因仍不明,实验室检查示全血细胞减少,重度贫血,提示出现骨髓抑制。临床药师协助临床医师分析病因,排查药物性因素,通过综合评估患儿病情情况、用药史及相关文献资料,判断呕吐和骨髓抑制很可能由利奈唑胺引起,建议停用该药,并给予A型Rh(D)阳性去白悬浮红细胞2U输注治疗。同时建议针对低纤维蛋白原血症、骨髓抑制与国际标准化比值(INR)偏低的抗凝矛盾,个体化调整华法林剂量。结果 临床医师采纳临床药师建议。停用利奈唑胺后,患儿症状逐渐缓解。后续在临床药师的全程参与下,经进一步动态调整华法林剂量,患儿INR逐渐好转并维持于目标范围(2.0~3.0),治疗期间未发生出血或血栓事件。结论 利奈唑胺存在潜在的严重不良反应风险,疗程超过14d时应密切监测全血细胞计数和胃肠道反应情况。临床药师基于INR并结合基因组学、体质量等关键因素协助制订华法林个体化用药方案,确保了患儿用药安全、有效,也为自身进一步开展抗凝药学服务提供参考。

关键词: 儿童;低纤维蛋白原血症;骨髓抑制;抗凝治疗;药学监护

Pharmaceutical Care Practice of Anticoagulation Therapy for a Child with Hypofibrinogenemia and Drug - Induced Bone Marrow Suppression

YAN Li, CAO Xiaolin, WANG Huan[△]

(Wuhan Asia General Hospital, Wuhan, Hubei 430056, China)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in anticoagulation therapy of children. **Methods** The diagnosis and treatment process of a child who underwent heart valve replacement surgery and was admitted to the hospital due to vomiting, as well as the development of hypofibrinogenemia and severe bone marrow suppression were reviewed. The child was admitted due to acute gastritis, moderate anemia, and other conditions, and was given warfarin for anticoagulation, linezolid for anti - infection, and symptomatic supportive treatment. On the 5th day of treatment, the cause of vomiting in the child was still unknown. Laboratory

第一作者: 严莉, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向临床药学, (电子信箱)1546558406@qq.com。

[△]通信作者: 王欢, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向临床药学, (电子信箱)196519331@qq.com。

GLOBOCAN sources and methods[J]. International Journal of Cancer, 2019, 144(8): 1941 - 1953.

[32] SHAH RR. Tyrosine Kinase Inhibitor - Induced Interstitial Lung Disease: Clinical Features, Diagnostic Challenges, and Therapeutic Dilemmas[J]. Drug Safety, 2016, 39(11): 1073 - 1091.

[33] ISLAMI F, MARLOW EC, THOMSON B, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States, 2019[J]. CA - A Cancer Journal For Clinicians, 2024, 74(5): 405 - 432.

[34] XIE XH, WANG XW, WU SM, et al. Fatal toxic effects related to EGFR tyrosine kinase inhibitors based on 53 cohorts with 9,569 participants[J]. Journal of Thoracic Disease, 2020, 12(8): 4057 - 4069.

[35] SHANKAR B, ZHANG J, NAQASH A R, et al. Multisystem Immune - Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Non - Small Cell Lung Cancer[J]. Jama Oncology, 2020, 6(12): 1952 - 1956.

[36] FAN QQ, HU Y, YANG CQ, et al. Myocarditis following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A real - world analysis of post - marketing surveillance data [J]. International Immunopharmacology, 2019, 76: 105866.

[37] 孙文悦, 张雯雯, 蔡沅璇, 等. 基于WHO - VigiAccess的5种PD - 1/PD - L1单抗不良反应特点分析[J]. 医药导报, 2023, 42(6): 851 - 858.

[38] SHI J, LIU XY, GAO MJ, et al. Adverse event profiles of EGFR - TKI: network meta - analysis and disproportionality analysis of the FAERS database[J]. Frontiers in Pharmacology, 2025, 16: 1519849.

[39] ROGADO J, SANCHEZ - TORRES JM, ROMERO - LAORDEN N, et al. Immune - related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti - PD - 1 antibodies in cancer patients[J]. European Journal Of Cancer, 2019, 109: 21 - 27.

[40] KIM S, LIM JU. Immune checkpoint inhibitor - related interstitial lung disease in patients with advanced non - small cell lung cancer: systemic review of characteristics, incidence, risk factors, and management[J]. Journal of Thoracic Disease, 2022, 14(5): 1684 - 1695.

(收稿日期: 2025 - 09 - 17; 修回日期: 2026 - 03 - 15)

tests showed pancytopenia, severe anemia, and bone marrow suppression. The clinical pharmacist assisted the clinical physician in analyzing the cause of the disease, investigating drug - induced factors, and comprehensively evaluating the patient's condition, medication history, and relevant literature to determine that vomiting and bone marrow suppression were likely caused by linezolid. It was recommended to discontinue the drug, administer 2 U of group A Rh (D) - positive leukocyte - reduced red blood cells in additive solution, and to adjust the dosage of warfarin individually to solve the anticoagulant conflict caused by low fibrinogen, bone marrow suppression, and low international normalized ratio (INR). **Results** The clinical physician adopted the clinical pharmacist's advices. After discontinuing linezolid, the symptoms of the child gradually improved. With the full participation of the clinical pharmacist, the dosage of warfarin was further dynamically adjusted, and the INR of the child gradually improved and remained within the target range (2.0 - 3.0). There were no bleeding or thrombotic events during the treatment period. **Conclusion** Linezolid has a potential risk of serious adverse reactions. Especially when the treatment duration exceeded 14 d, frequent monitoring of gastrointestinal reactions and complete blood count should be carried out. Meanwhile, basing on INR and combining with key factors such as genomics and body weight, the individualized medication plan was formulated, which ensured the drug safety and effectiveness for children and can provide reference for pharmacists to carry out anticoagulant pharmaceutical services.

Key words: children; hypofibrinogenemia; bone marrow suppression; anticoagulation treatment; pharmaceutical care

儿童心脏瓣膜置换术是治疗复杂性先天性和获得性瓣膜疾病的重要手段,术后患儿需长期接受抗凝治疗以预防血栓栓塞事件。华法林作为国内外机械瓣膜置换术后抗凝治疗的首选用药,已被广泛应用于临床^[1]。但由于儿童与成人在凝血系统发育、肝肾功能成熟度等方面存在显著差异,因而成人中已建立的华法林剂量模型难以直接适用于儿童,同时,凝血系统在儿童整个生长发育过程中呈动态变化,进一步增加了剂量调整和安全管理的复杂性^[2-3]。另外,因感染性心内膜炎接受心脏瓣膜置换术的患者术后需继续抗感染治疗,而使用抗生素时其潜在的不良反应可能干扰抗凝治疗的稳定性,若患者存在“抗凝不足与出血风险并存”的临床矛盾,将进一步增加抗凝管理的复杂性。鉴于此,本研究中通过回顾1例低纤维蛋白原血症伴严重药物性骨髓抑制患儿抗凝治疗的药学实践,探讨临床药师在病因分析、不良反应干预及抗凝方案优化的药学实践,旨在为儿童复杂病例的药学服务提供参考依据。现报道如下。

1 病例资料

患儿,男,11岁2月,身高147 cm,体质量25 kg,因“呕吐20+ d”于2025年6月25日入院。患者入院20+ d前开始进食后出现呕吐,每天呕吐4~5次,呈非喷射性,呕吐物为胃内容物,呕吐前有腹部不适及恶心等症状,但无发热、抽搐等情况。患者曾于2023年7月因主动脉瓣重度狭窄伴关闭不全行主动脉瓣成形术。2025年3月20日因“间断发热1个月”入我院,诊断“感染性心内膜炎、骨髓炎(可能)、脑脓肿伴出血、脾梗死伴脓肿”,血液宏基因组二代测序提示耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),予万古霉素和磷霉素抗感染治疗,并于4月2日在全身麻醉下行主动脉瓣和二尖瓣机械瓣膜置换术+三尖瓣成形术,术后加用华法林钠片抗凝,

检测华法林代谢基因型为VKORC1 - 1639 AA, CYP2C9*3 *1 / *1,患儿病情好转,于5月3日出院,之后继续口服利奈唑胺片0.28 g,8 h 1次序贯治疗和口服华法林钠片。

入院体格检查示,体温36.2℃,脉搏102次/min,呼吸频率21次/min,血压102/69 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),经皮血氧饱和度98%。患儿消瘦,皮下脂肪薄,口唇苍白,腹部平软,肠鸣音正常,心前区可闻及机械样咔哒音,心音有力,律齐,双腿可见散在少量出血点。

辅助检查:心电图示窦性心动过速,完全性右束支传导阻滞,ST-T异常改变;肝胆脾胰双肾彩超示脾下极低回声。结合病史考虑梗死(可能),脾周积液。

实验室检查:6月25日,血常规示,白细胞计数(WBC) $7.09 \times 10^9 / L$,中性粒细胞百分比(NEUT%)74.9%,血红蛋白(Hb)63 g/L,血小板计数(PLT) $80 \times 10^9 / L$ 。肝肾功能及电解质示,丙氨酸氨基转移酶(ALT)16.2 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)17.8 U/L,尿素5.78 mmol/L,肌酐47.5 $\mu\text{mol} / L$, Na^+ 140.4 mmol/L, K^+ 3.73 mmol/L, Ca^{2+} 1.18 mmol/L,血淀粉酶54.3 U/L。

入院诊断:1)急性胃炎;2)营养不良;3)心脏术后;4)中度贫血。

2 治疗经过

入院第1天(6月25日),立即予以补液、止吐、营养支持,维生素K₁注射液1 mg静脉注射;继续口服利奈唑胺片(用法不变)抗感染,华法林钠片1.5 mg/d(半片)抗凝治疗,尿常规/粪便常规提示均无异常。

6月27日,因患儿呕吐病因仍不明,请消化内科会诊,建议完善腹部增强CT,结果提示无异常。凝血功能检查示,血浆D-二聚体(D-D)0.22 $\mu\text{g} / \text{mL}$,血浆凝血酶原时间(PT)16.9 s,国际标准化比值(INR)1.35,活化部分凝血活酶时间(APTT)38.5 s,血浆纤维蛋白原

(Fib)0.99 g/L,凝血酶时间(TT)20.4 s。其中,Fib明显偏低,提示低纤维蛋白原血症。幽门螺杆菌抗体阴性。

6月29日,血常规示,NEUT% 22.7%,其余见表1。C反应蛋白(CRP) < 0.50 mg/L,传染病筛查无异常。提示患儿全血细胞减少,重度贫血。临床药师受邀会诊时结合患儿用药史分析,考虑骨髓抑制可能与长期使用利奈唑胺有关,协助医师及时停用利奈唑胺,同时给予A型Rh(D)阳性去白悬浮红细胞2U输注治疗后于当日20:25复查,患儿各血细胞指标显著改善,且未再呕吐。此后,查阅相关资料,并采用Naranjo's不良反应评估量表^[4]评价患儿骨髓抑制、呕吐与利奈唑胺注射液使用的关联性,结果均为7分(见表2),即“很可能有关”。同日起,华法林剂量增至2.25 mg/d。

表1 全血细胞指标变化

Tab.1 Changes of full blood cell indicators

日期	WBC($\times 10^9/L$)	NEUT($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
5月12日(参照)	6.78	2.92	124	205
6月11日(参照)	5.65	2.60	84	109
6月25日	7.09	5.31	63	80
6月29日(07:13)	2.85	0.65	58	71
6月29日(20:25)	5.27	2.34	92	85
7月12日	4.48	2.60	84	321

表2 Naranjo's评估量表评分结果

Tab.2 Results of the Naranjo's Assessment Scale scores

相关问题	问题分值			得分	
	是	否	未知	骨髓抑制	呕吐
1.该ADR先前是否有结论性报告?	+1	0	0	1	1
2.该ADR是否是在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	2	2
3.该ADR是否在停药或应用抗剂后得到缓解?	+1	0	0	1	1
4.该ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0	0
5.是否存在其他原因能单独引起该ADR?	-1	+2	0	2	2
6.该ADR是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	0
7.药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	0
8.该ADR是否随剂量增加(或减少)而加重(或缓解)?	+1	0	0	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	0	0
10.是否存在任何客观证据证明该反应?	+1	0	0	1	1
得分				7	7

7月1日,血栓弹力图(加入高岭土)检查示,反应时间4.30 min,综合凝血指数-4.4,最大振幅40.70,提示患儿处于低凝状态;血浆纤维蛋白(原)降解产物(FDP)1.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$,D-D 0.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$,提示Fib偏低,Fib活性与抗原水平的比值(Fib-C/Fib-Ag)0.95;复查凝血功能示,PT 17.2 s,INR 1.38,APTT 40.5 s,Fib 0.94 g/L,TT 20.9 s,提示患儿的低纤维蛋白原血症仍严重,予人纤维蛋白原0.5 g静脉滴注治疗。

7月3日,复查凝血功能示,PT 16.2 s,INR 1.28,

Fib 1.39 g/L,TT 17.7 s。临床药师考虑该患儿血浆Fib已明显上升,但INR目前仍处于低值,建议华法林剂量增至2.25 mg/3 mg,交替服用,每日1次,医师采纳。同日,患儿双腿出血点减少,无呕吐,饮食情况可,予以出院。出院时患儿体温正常,胃纳可,未再呕吐,大小便可;体格检查示,腹部软,无明显胀气,肠鸣音正常,无压痛及反跳痛,双腿出血点减少,情况良好。出院后,临床药师继续电话随访该患儿,嘱其继用华法林,并协助医师动态调整华法林的维持剂量(按每周总剂量增减5%~40%的原则进行),同时考虑患儿体质量、身高等关键因素。由于目前尚无华法林液体制剂可供使用,故在整个剂量调整过程中尽量采取1/2、1/4或1/8片分割的递增或递减方案逐步优化剂量。7月6日复查INR为1.30,与医师讨论后,行周期性(3 d为1个周期)给药方案,首日给予2.25 mg,第2,3日各给予3.0 mg(平均日剂量为2.75 mg)。7月12日再次复查,全血细胞结果见表1,INR为1.26,仍低于目标范围(2.0~3.0),调整华法林剂量至3 mg,每日1次。7月17日复查INR为1.18,考虑患儿对华法林可能不敏感,将其剂量增至3.75 mg,每日1次,并持续维持。7月21日复查INR升至1.50,7月26日继续升高至2.14(首次进入目标范围),此后维持该剂量至7月31日。8月1日INR为2.74,仍在目标范围内,后续根据INR结果调整剂量。患儿本次住院期间Fib及INR变化趋势见图1。

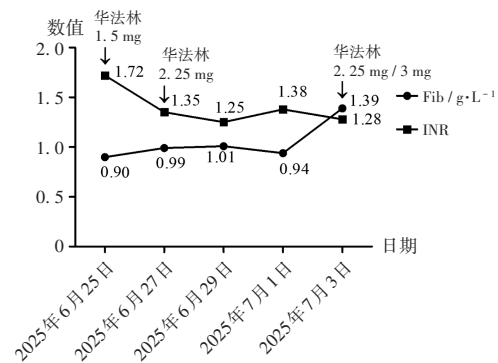


图1 患儿住院期间Fib及INR变化趋势

Fig.1 Trend of Fib and INR changes during hospitalization of child

3 讨论

3.1 低纤维蛋白原血症原因分析

该患儿Fib水平持续低于正常范围,符合低纤维蛋白原血症诊断。该患儿肝功能基本正常,无感染或创伤等基础疾病,也未出现弥散性血管内凝血等相关并发症,因此可排除上述因素导致该病。通常情况下,当Fib-C/Fib-Ag > 0.7时,可用以区分低纤维蛋白原血症和异常纤维蛋白原血症^[5]。该患儿的Fib检测结果提示未见显著凝血功能缺陷。结合临床表现,考虑由于

长期呕吐导致营养吸收障碍,进而引起合成原料缺乏,并最终导致低纤维蛋白血症。

3.2 骨髓抑制、呕吐与利奈唑胺关联性

患儿服用利奈唑胺前无呕吐等消化道症状,且使用初期全血细胞计数基本正常,使用该药20+d后相继出现呕吐和全血细胞减少,停药后未再呕吐且全血细胞计数逐渐恢复正常。查阅药品说明书和相关文献资料^[6-7]可知,使用利奈唑胺是引发恶心和呕吐的独立危险因素,且相应不良反应在儿童治疗中的发生率为2.0%,较常见,但其引发呕吐的机制仍需进一步研究^[6,8]。而全血细胞减少为利奈唑胺偶见(发生率<1%)和严重的不良反应^[9],使用超过14 d会显著增加血小板减少和贫血风险,但一般停药即可恢复^[7,10]。该患儿出现全血细胞减少时已服用利奈唑胺1月余,远超14 d,且该患儿仅停用利奈唑胺并未停用其他2种药物(维生素K₁和华法林)后症状即缓解,可排除合并用药的影响。完善腹部增强CT检查未见胃肠道梗阻或肠系膜血管病变,可排除其他疾病所致呕吐。采用Naranjo's评估量表评分结果也证实该病例骨髓抑制、呕吐的发生与利奈唑胺使用的关联性均为“很可能有关”。

3.3 血栓和出血风险评估

该患儿入院后INR持续偏低,提示血液抗凝状态不足,存在较高的瓣膜血栓形成风险。ANTUNES等^[11]的研究表明,在接受双瓣置换术(包含二尖瓣人工瓣膜)的儿童和青少年患者中,血栓性阻塞的发生率为1.0%。根据2024年版《口服抗凝药物治疗管理路径专家共识》^[12]中长期抗凝患者血栓风险等级定义评估,该患儿二尖瓣和主动脉瓣机械瓣合并脑栓塞病史,故属血栓高风险患者。Fib作为止血过程中的关键凝血蛋白,其水平降低可显著增加出血风险。《出血性疾病危急值专家共识(2023版)》^[13]指出,Fib<1 g/L时,提示可能存在止血失败及微血管出血。此外,PLT是评估出血倾向的重要指标,各种原因所致血小板减少均可导致凝血功能受损。该患儿住院期间PLT最低值为 $71 \times 10^9/L$,属中度血小板减少,同时伴有重度贫血(Hb 58 g/L)。HELIN等^[14]的研究显示,在接受抗凝治疗的患者中,贫血程度越严重,其发生出血及脑卒中/短暂性脑缺血发作的风险越高。经及时病因分析与临床干预后,本例患儿PLT及Hb水平均较前明显回升,相关出血危险因素有所改善。但鉴于其既往存在脑出血病史,仍被判定为出血高风险患者。因此,该患儿兼具血栓与出血双重高风险,需权衡抗凝治疗的强度与安全性。

3.4 华法林个体化用药调整与药学监护

本病例中,临床医师在临床药师的协助下及时停用利奈唑胺后,患儿骨髓抑制、呕吐明显缓解,减少了

对INR的干扰。结合患儿停药当时仍存在Fib偏低且PLT、Hb等指标仍未完全恢复正常,临床药师与临床医师讨论后决定,在6月29日至7月1日期间暂不增加华法林剂量。随后因患儿的血栓弹力图检查结果提示其处于低凝状态,血浆D-D水平正常,提示当时无活动性血栓形成,评估其出血风险高于血栓风险,因此予以输注人纤维蛋白原后,再进行华法林的剂量调整。

对于儿童,影响华法林药效的因素很多,包括遗传、身高、体质量、药物相互作用、疾病状态、饮食等,因此关于华法林的剂量调整计算公式较多。有研究表明,遗传因素较明确的是CYP2C9和VKORC1基因,两者可解释约40%的华法林剂量个体差异^[15-16]。基于药物基因组学,国内外已发表了众多关于成人患者的华法林给药剂量的多元线性回归(MLR)剂量预测模型,而针对儿科患者的MLR模型相对较少,应用较广泛的是Biss模型,可预测儿科患者的华法林稳态剂量^[17]。该例患儿华法林代谢基因型为VKORC1-1639AA,CYP2C9*3*1/*1,属亚洲人群较常见的基因型(快代谢型),华法林在体内会较快被代谢为无活性产物,故需相对较高的用药剂量,根据Biss模型计算,患儿稳态剂量为1.72 mg,但实际应用中发现该剂量不足,可能原因为Biss模型的种族差异,且该模型预测准确率相对不高(40%~62.8%)。另外,马晓妹等^[18]对北京地区汉族儿童华法林药物基因多态性分布特征的研究中也提到,华法林药物基因多态性在不同性别间、与其他国家人群间及与中国汉族成人人群间分布均存在一定差异。结合2017年美国临床药物基因组学实施联盟(CPIC)发布的遗传药理学指南^[19]中提到的,根据血统(群体遗传学信息)确定儿童基因指导的华法林剂量推荐,以及目前缺乏国内儿童基因指导数据的现实,笔者认为,对于国内儿童,华法林代谢相关基因型的意义主要在于区分快代谢型与慢代谢型、不敏感型与一般敏感型。对于儿童患者,若其为一般敏感型,推荐基于INR动态调整剂量;若为不敏感型,则应将基因组学信息作为剂量决策的重要参考。此外,相较于成人,儿童的年龄、身高、体质量等非遗传因素对其华法林维持剂量的影响可能较遗传因素更显著^[20-21],因此,体质量也是剂量调整过程中不可忽视的关键变量。若基于体质量计算华法林剂量^[11,22],该例患儿作为2~12岁儿童,其每日剂量为2.25 mg,但按此剂量用药后INR仍不达标。

因此,临床药师建议华法林的给药剂量应根据INR进行个体化调整。在初始剂量调整阶段,基于INR,将剂量增减25%~50%,但当INR难以达到目标范围或波动明显时,需考虑遗传因素等潜在影响。7月17日剂量调整至3.75 mg/d,随后监测显示,INR逐步达标(7月21日

1.50 → 7月26日2.14 → 8月1日2.74),且自7月26日起始终维持于目标治疗窗(2.0~3.0),整个治疗期间未发生出血和血栓风险。

同时,临床药师为该例患儿及其家属进行了华法林用药教育,包括服药注意事项(如严格遵医嘱定时定量服药、不可随意更换药品生产企业)、饮食注意事项(强调保持稳定的维生素K摄入,避免短期内大量食用菠菜、西兰花等富含维生素K的食物)、可能的药物相互作用,以及出血风险识别(如皮肤瘀斑、牙龈出血、血尿等),患儿及其家属依从性良好,治疗及随访过程中未发生出血等不良反应。

3.5 小结

心脏瓣膜置换术后患儿若合并多种病理生理状态,在华法林个体化给药前应首先分析潜在病因并予以纠正,同时评估出血和血栓风险,再基于INR结果,分析主导的影响因素(体质量、基因组学、病理生理状态、药物相互作用等),制订华法林个体化用药方案,逐步实现INR达标,降低血栓与出血风险。但本研究亦存在一定局限性:一是作为单中心个案报道,样本量有限,代表性不足;二是儿童群体中CYP2C9、VKORC1等华法林代谢相关基因的基因型与剂量-效应关系尚未完全明确,现有基因检测结果对华法林剂量调整的临床指导价值仍较有限。因此,在应用基因检测指导华法林个体化给药时,需结合患儿具体临床特征综合判断,避免盲目依赖基因数据。同时,应加强多中心协作,扩大样本量,深入探索儿童特有因素对华法林剂量需求的影响,开展系统性研究,进一步完善儿科抗凝治疗指南,提升治疗的安全性与有效性,以为相关临床实践提供更充分的循证依据。

参考文献

- [1] LEE MT, KLEIN TE. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities[J]. J Hum Genet, 2013, 58(6): 334 - 338.
- [2] 袁倩倩, 杜雯雯. 儿童华法林剂量的影响因素与预测模型研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(12): 60 - 63.
- [3] HEPONSTALL M, CHAN A, MONAGLE P. Anticoagulation therapy in neonates, children and adolescents[J]. Blood Cells Mol Dis, 2017, 67: 41 - 47.
- [4] NARANJO CA, BUSTO U, SELLERS EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239 - 245.
- [5] PEYVANDI F. Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency[J]. Thromb Res, 2012, 130(S2): S7 - S11.
- [6] SHI Y, WU HL, WU YH, et al. Safety and clinical efficacy of linezolid in children: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Pediatr, 2023, 19(2): 129 - 138.
- [7] KATO H, HAGIHARA M, ASAI N, et al. A systematic review and meta-analysis of myelosuppression in pediatric patients treated with linezolid for Gram-positive bacterial infections[J]. J Infect Chemother, 2021, 27(8): 1143 - 1150.
- [8] TSUTSUMI T, IMAI S, MOMO K, et al. Comparison of the incidence of nausea and vomiting between linezolid and vancomycin using claims database: a retrospective cohort study[J]. Int J Clin Pharm, 2024, 46(2): 421 - 428.
- [9] 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.
- [10] LAWYER MC, LAWYER EZ. Linezolid and reversible myelosuppression[J]. JAMA, 2001, 286(16): 1974.
- [11] ANTUNES MJ, VANDERDONCK KM, SUSSMAN MJ. Mechanical valve replacement in children and teenagers[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 1989, 3(3): 222 - 228.
- [12] 彭文星. 口服抗凝药物治疗管理路径专家共识[J]. 临床药物治疗杂志, 2024, 22(9): 1 - 23.
- [13] 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会介入医师分会, 中国研究型医院学会出血专业委员会, 等. 出血性疾病危急值专家共识(2023版)[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(8): 939 - 947.
- [14] HELIN TA, RAATIKAINEN P, LEHTO M, et al. Associations of anaemia with bleeding and thrombotic complications in patients with atrial fibrillation treated with warfarin: a registry-based nested case-control study[J]. BMJ Open, 2023, 13(11): e071342.
- [15] WADELIUS M, CHEN LY, LINDH JD, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting[J]. Blood, 2009, 113(4): 784 - 792.
- [16] 罗平, 张慧, 何玮雯, 等. 基于基因多态性调整华法林治疗儿童脑静脉窦血栓形成1例[J]. 儿科药学杂志, 2022, 22(8): 13 - 16.
- [17] 张进华, 刘茂柏, 蔡铭智, 等. 模型引导的华法林精准用药: 中国专家共识(2022版)[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(11): 1201 - 1212.
- [18] 马晓妹, 张明明, 王宏茂, 等. 北京地区汉族儿童华法林药物基因多态性的分布与比较[J]. 中国药房, 2024, 35(14): 1759 - 1764.
- [19] JOHNSON JA, CAUDLE KE, GONG L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics - Guided Warfarin Dosing: 2017 Update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(3): 397 - 404.
- [20] HAMBERG AK, WADELIUS M. Pharmacogenetics-based warfarin dosing in children[J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(3): 361 - 374.
- [21] VEAR SI. Warfarin pharmacogenomics in children[J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(9): 1402 - 1407.
- [22] WITT DM, CLARK NP, KAATZ S, et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41(1): 187 - 205.

(收稿日期: 2025-11-18; 修回日期: 2026-02-20)