

• 疑难个案 •

(文章编号) 1007-0893(2020)19-0195-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2020.19.093

1 例万古霉素致 DRESS 综合征患者的药学监护及思考

王金平¹ 杨学绘² 邓蔓青¹ 吴建龙¹

(1. 深圳市第二人民医院, 广东 深圳 518035; 2. 广州开发区医院, 广东 广州 510730)

[关键词] 万古霉素; 伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹; 药学监护

[中图分类号] R 978.1 [文献标识码] B

药物引起的伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) 是一种严重的药物不良反应, 与 Steven-Johnson 综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS), 中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN), 急性泛发性疹脓疱病 (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) 一起, 被称为“重症药疹”^[1], 一旦发生有致命风险, 且四种类型之间难以鉴别, 临床诊断和治疗有一定困难。DRESS 发生率约为 1/1000 ~ 1/10000, 病死率约 10%, 多数病人死于爆发性肝衰竭。其中, 抗菌药物是 DRESS 综合征的最常见病因, 而抗菌药物引起 DRESS 病例中约 2/3 是由万古霉素所致^[2]。随着耐药菌形式严峻, 万古霉素使用越来越多, 万古霉素导致的皮肤不良反应也多见, 但是, 国内外关于万古霉素所致的 DRESS 综合征全面、系统分析的文献少见。为此, 本研究通过分析一例万古霉素致 DRESS 的病例, 从药学及监护角度阐述 DRESS 的发生, 鉴别及治疗等。以期临床提供安全用药参考。

1 病史摘要

患者, 女, 77 岁, 2012 年做过全髋关节置换术。2018 年 5 月, 右臀部发现一个破溃的囊肿, 患者自行口服复方新诺明或莫西沙星 (具体不详); 2018 年 6 月 15 日因囊肿发展为慢性溃疡而入院。入院后, 完善相关检查: MRI 显示: 关节间隙大量积液; 微生物口头回报 (无药敏): 氨苄西林-S 粪肠球菌, 数量很少。临床给予头孢唑林 2.0 g, 静脉滴注, 8 h · 次⁻¹ 抗感染治疗, 后改用氨苄西林舒巴坦。抗感染治疗 6 周后, 病情无明显好转。2018 年 7 月 29 日, 临床取关节液行微生物学检查, 涂片可见大量中性粒细胞浸润 (> 25 PMNS), 无病原体检出。2018 年 8 月 2 日, 患者接受清创手术, 术中可见髌白骨附近, 大腿前侧有一个脓肿, 包裹着大量的脓液, 并伴有窦道形成, 周围髌白壳松动。术中局部放置万古霉素。患者术后出现失血性休克, 入住 ICU。继续静脉注射万古霉素 1.0 g, 静脉滴注, 12 h · 次⁻¹。

2018 年 8 月 11 日, 患者出现了全身性皮疹, 皮损面积 70% ~ 80%, 血常规提示: 嗜酸性粒细胞: $1.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 白细胞: $25.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 红细胞、血小板和血红蛋白减少, 见表 1。髌关节引流液增多; 临床药师考虑可能是万古霉素导致的 DRESS, 停用万古霉素, 8 月 12 日, 患者全身红疹进一步增多, 右髌关节引流液明显增多。肌酐、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、总胆汁酸均升高, 见表 2。8 月 15 日, 患者在手术室进行了再次清创, 术中未见明显感染, 患者皮疹进一步发展, 尤以皮肤皱褶处明显, 并出现剥脱, 而且前胸腹部出现了丘疹、脓点。患者的皮损为 1 ~ 2 度损伤, 累积皮损面积 74.41%, 见图 1。患者既往有特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP), 叶酸缺乏, 高血压, 哮喘病史, 无药物食物过敏史, 无吸烟、饮酒史。

表 1 外周血常规检查提示嗜酸性粒细胞增高

项目	2018 年 8 月 8 日	2018 年 8 月 9 日	2018 年 8 月 10 日	2018 年 8 月 11 日
白细胞计数 / $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	121.1	12.9	15.7	25.8
红细胞计数 / $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	2.8	2.8	2.8	3.0
血小板计数 / $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	78.0	104.0	116.0	108.0
中性粒细胞计数 / $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	6.8	7.1	9.1	18.6
淋巴细胞计数 / $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	2.5	2.7	3.3	3.7
单核细胞计数 / $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	1.9	1.7	1.3	1.3
嗜酸性粒细胞计数 / $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	0.8	1.2	1.5	1.6
嗜碱性粒细胞 / $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	0.1	0.1	0.1	0.1

表 2 实验室检查提示患者肝、肾功能出现异常

项目	2018 年 8 月 9 日	2018 年 8 月 10 日	2018 年 8 月 11 日	2018 年 8 月 12 日	2018 年 8 月 13 日
肌酐 / $\mu mol \cdot L^{-1}$	0.68	0.75	0.94	1.06	1.14
谷丙转氨酶 / $U \cdot L^{-1}$	40.00	41.00	44.00	64.00	98.00
谷草转氨酶 / $U \cdot L^{-1}$	42.00	44.00	43.00	52.00	102.00
总胆红素 / $\mu mol \cdot L^{-1}$	8.50	8.30	8.50	11.60	37.00

2 讨论与分析

2.1 患者 DRESS 的临床诊断与鉴别

患者于 2018 年 8 月 2 日接受万古霉素抗感染治疗,

[收稿日期] 2020-07-26

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目资助课题 (81503320)

[作者简介] 王金平, 女, 副主任药师, 主要研究方向是抗感染药物的临床合理用药。

2018年8月11日全身出现皮疹，嗜酸性粒细胞增多，白细胞增多；8月12日，患者全身出现红疹；8月15日患者出现呼吸不畅，腹部、胸部和手臂大部分均出现红疹，所有皮肤褶皱和大部分背部出现明显的皮肤脱落，前胸和腹部有大区域的脓疱病变和丘疹。临床药师在排除该患者皮疹不是临床新发疾病导致，也不考虑是某些感染引起的烫伤样皮肤综合征后，怀疑该患者极有可能是万古霉素导致的重症药疹。重症药疹发生时间上与万古霉素的使用有高度相关性，该种药物不良反应的潜伏期约为2~9周临床表现多样，具有迟发性、迁延性的特点。采用“欧洲严重皮肤不良反应登记处提出的DRESS综合征确认评分系统”，该患者评分为4分，评价为很可能有关。但改患者重症药疹属于哪一种类型？究竟是SJS、TEN、AGEP还是DRESS？进一步查阅文献，SJS和TEN常被认为是同一种疾病的不同阶段，其分类是基于皮肤剥离及剥离前表皮坏死面积的百分率；病理生理学方面依据皮损面积判断：SJS通常小于10%，TEN大于30%，10%~30%之间为SJS/TEN型^[3]。组织病理学检查显示表皮全层坏死，导致表皮分离，真皮乳头层有少量的单核细胞浸润。而AGEP组织病理学上表现为的真皮水肿，嗜酸性粒细胞浸润和角质形成细胞的坏死。DRESS外周血嗜酸性粒细胞升高是其特征性表现，还可出现中性粒细胞减少，血小板减少，粒细胞缺乏症和溶血性贫血等^[4]，组织病理学检查是非特异性的，表现为真皮浅层的淋巴细胞浸润和皮肤表皮水肿。该患者没有组织病理学检查，临床上，结合患者皮疹特点判断，患者极有可能是TEN或者是DRESS，进一步结合外周血嗜酸性粒细胞明显升高，红细胞和血小板减少，以及相继出现肝、肾功异常，药师推断万古霉素导致DRESS的可能性大。

2.2 DRESS的发生机制

DRESS以皮疹、发热、嗜酸性粒细胞增多为主要临床表现，同时伴有多个内脏器官受累。迄今为止，DRESS的发病机制尚未完全明确，大量研究证实其发病是药物本身、感染、遗传等多因素作用的结果。DRESS的发生通常是药物与组织形成复合物来诱导免疫反应，引发角质形成细胞的凋亡和相互分离。目前，药物致DRESS综合征机制可能与遗传因素、病毒在活化以及免疫反应相关，DRESS致敏的相关药物在体外能促进病毒复制，活化T细胞产生大量的细胞因子，通过级联瀑布式的炎症反应介导DRESS的发生^[5-6]；另外，药物的毒性或免疫原性也能触发机体的免疫系统导致了DRESS的发生^[7]。研究表明^[8]，万古霉素致DRESS综合征的易感性与人白细胞抗原-A*32:01之间存在强烈的遗传相关性；但遗传因素不具有特异性，不同人种之间差异较大，所以不能通过检测遗传位点来预测病人是否会发生DRESS。但是对于该病人，发生DRESS后，如果有条件的情况下，最好能检测一下遗传位点，这样可以更精准的进行个体化分析，更好的辅助临床。

2.3 DRESS患者的药物治疗策略

DRESS综合征是一种可能危及生命的疾病。其致死的

原因是并发症较多，包括心肌炎、肺孢子虫肺炎、脓毒症、肝损伤、肾损伤和消化道出血等，若这些并发症得不到治疗则会使DRESS综合征患者的病死率大大地增加；最常见的病死原因与肝坏死有关。一旦怀疑DRESS，应立即停用可疑药物，严重的DRESS综合征患者还需要全身静脉使用糖皮质激素、免疫球蛋白或者免疫抑制剂（如环孢素）等^[9]，必要时进行血浆置换。最新研究表明^[10]，全身皮质类固醇治疗可以改善患者的急性期，短期内可消除皮疹和发热等炎症现象，推荐给予泼尼松龙40~50 mg·d⁻¹，为了避免皮质类固醇长期使用增加广泛的免疫重建炎症综合征的风险，DRESS综合征患者的症状缓解后可逐渐减少全身皮质类固醇的使用。在一项对172例DRESS综合征病例的研究分析中^[11]，平均恢复时间为(6.4±9.4)周（范围0.5~90周）。随着更多关于DRESS综合征病例报道，让临床对DRESS综合征的了解更广泛，使得DRESS得到更早治疗是最主要的提高预后率手段。至于DRESS患者，出现皮损后是否使用抗菌药物，需要依据实际的临床情况而定，一般而言患者无明确感染的情况下，尽量不要加用抗菌药物，但应定期评估患者有无继发感染。

2.4 DRESS患者的药学监护

DRESS患者在接受积极的药物干预策略同时，充分、合适的对症治疗与护理也非常关键。药师可以从以下几方面进行药学监护：（1）DRESS发生后，因为患者损害的皮肤，失去了温度调节功能，所以，叮嘱患者控制室温在30~32℃之间比较合适；（2）评估患者体液量，依据补液量的控制目标，协助临床医生做好患者的液体管理；（3）协助护士做好伤口护理，告知护士不要用醋酸氯己定溶液，磺胺嘧啶银处理伤口。

3 药学思考

万古霉素致DRESS综合征是一种罕见且危及生命的严重药物不良反应。随着万古霉素在临床高频率的使用，临床药师药物在该药治疗过程中要提高警惕，积极评估万古霉素抗感染治疗效果的同时，需密切关注患者有无药物不良反应（特别是皮肤不良反应）的发生。因为药疹，特别是“重症药疹”的诊断困难，需要在充分排除疾病继发或者新发疾病导致的情况下，做出的一种排除性诊断，因此，结合药学相关知识，建立相应的药学分析思路非常关键。DRESS发生后，临床药师可以分别向从医生、护士、患者角度建立药学监护要点，为临床医生和护士提供合理的建议，避免患者附加的药物损害。

〔参考文献〕

- (1) Lam B, Miller M, Sutton A, et al. Vancomycin and DRESS: a retrospective chartreview of 32 cases in Los Angeles, California (J). J Am Acad Dermatol, 2017, 77(5): 973-975.
- (2) Heymann WR. The diagnostic criteria of DRESS syndrome must be addressed (J). Journal of the American Academy of Dermatology, 2020, 82(3): 573-574.

- (3) Anna R Wolfson, Li Zhou, Yu Li, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms(DRESS) Syndrome Identified in the Electronic Health Record Allergy Module (J). *Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(2): 633-640.
- (4) Paulo R Criado, João Avancini, Claudia G Santi, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms(DRESS): A Complex Interaction of Drugs, Viruses and the Immune System (J). *Isr Med Assoc J*, 2012, 14(9): 577-582.
- (5) Yasuhiro Mitsui, Kohei Ogawa, Fumi Miyagawa, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms or non-drug-related erythroderma with a persistent human herpesvirus infection (J). *Journal of Dermatology*, 2019, 47(2): 1346-8138
- (6) Abhishek De, Murlidhar Rajagopalan, Aarti Sarada, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an update and review of recent literature (J). *India J Dermatol*, 2018, 63(1): 30-40.
- (7) Jasmit S, Minhas, Paige G Wickner, et al. Immune-mediated Reactions to Vancomycin: A Systematic Case Review and Analysis (J). *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 116(6): 544-553.
- (8) Katherine C Konvinse, Jason A Trubiano, Rebecca Pavlos, et al. HLA-A*32:01 is strongly associated with vancomycin induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (J). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019, 144(1): 183-192.
- (9) Tetsuo Shiohara, Yoshiko Mizukawa. Drug-induced hypersensitivity syndrome(DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms(DRESS): An update in 2019 (J). *Japanese Society of Allergology*, 2019, 3(1): 6.
- (10) Da Woon Sim, Ji Eun Yu, Jiung Jeong, et al. Variation of clinical manifestations according to culprit drugs in DRESS syndrome (J). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2019, 28(1): 840-848.
- (11) Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review (J). *The American Journal of Medicine*, 2011, 124(7), 588-597.

〔文章编号〕 1007-0893(2020)19-0197-02

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2020.19.094

青少年胫骨近端骨骺损伤（III型）应用 张力钢板内固定治疗 1 例报道

张平全^{1,2} 刘黎军¹ 陈磊^{1*}

〔深圳大学附属第一医院 深圳市第二人民医院, 广东 深圳 518035; 2. 安徽医科大学, 安徽 合肥 230032〕

〔关键词〕 胫骨近端骨骺损伤; 张力钢板内固定; 青少年

〔中图分类号〕 R 683.42 〔文献标识码〕 B

青少年胫骨近端骨骺损伤较为少见, 发病率占有骨端损伤的 0.4%~2.7%, 14~15 岁该年龄段青少年大多数为中学生, 即将参加中考体育项目考试, 需提前准备, 因此满意的复位及手术治疗, 对其尽早参加体育中考及预后极为重要。2019 年 12 月, 本院收治 1 例胫骨近端骨骺损伤 (III 型) 患者, 该患者为目前已知第 1 例接受张力钢板和最早取内固定的手术治疗, 且术后康复情况良好, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

2019 年 12 月, 本院收治 1 例胫骨近端骨骺损伤 (III 型)

患者, 该患者为目前已知第 1 例接受张力钢板和最早取内固定的手术治疗。患者为男性, 14 岁, 在学校打篮球时不慎扭伤右小腿致右小腿近端疼痛, 肿胀, 局部畸形, 压痛阳性, 右膝关节活动受限。当时予冰敷、制动处理, 未就医。18 h 后于本院急诊科影像学检查示: 右胫骨结节撕脱性骨折 (III 型), 骨折端对位、对线不良, 髓上、下囊挫伤, 见图 1 及图 2。

1.2 手术方式及内固定型号

患者于手术室腰硬联合麻醉下行右胫骨近端骨骺损伤切开复位张力钢板内固定术。手术为微创手术, 以胫骨结节为中心作纵行切口, 长约 5.0 cm, 逐层切开皮肤、皮下组织,

〔收稿日期〕 2020-07-28

〔基金项目〕 国家自然科学基金面上项目资助课题 (81972085)

〔作者简介〕 张平全, 男, 住院医师, 主要研究方向是临床创伤骨科的诊疗。

〔* 通信作者〕 陈磊 (E-mail: 43836649@qq.com; Tel: 15989870192)