

中图分类号: R95; R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)13-0129-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.13.030



临床药师参与1例万古霉素致药物性肝损伤及药物热临床实践*

张井明^{1,2}, 张中伟², 陈燕^{2△}

(1. 上海市第十人民医院, 上海 200072; 2. 上海交通大学医学院附属第六人民医院, 上海 200233)

摘要:目的 促进临床合理使用万古霉素。方法 临床药师参与1例万古霉素致药物性肝损伤(DILI)及药物热的救治过程, 为患者提供药学服务, 结合文献及患者每日检查指标的变化, 及时发现导致DILI及药物热的线索, 及时停药并对症处理。结果 通过DILI因果关系评估量表(RUCAM)评分发现导致DILI的药物, 通过排除性诊断发现导致药物热的药物, 查阅文献并结合患者的检查指标, 推断万古霉素致DILI和药物热同时发生, 与体液免疫的超敏反应有关。结论 临床使用万古霉素时除要关注患者的肾功能不良反应外, 还需关注患者的肝功能、体温变化, 若出现肝功能损伤、体温升高等, 则需警惕万古霉素诱发的药品不良反应。

关键词: 药物性肝损伤; 药物热; 万古霉素; 超敏反应; 临床药师

Clinical Pharmacist' Clinical Practice in a Case of Vancomycin - Induced Drug - Induced Liver Injury and Drug Fever

ZHANG Jingming^{1,2}, ZHANG Zhongwei², CHEN Yan²

(1. Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai, China 200072; 2. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai, China 200233)

Abstract: Objective To promote the rational use of vancomycin in the clinic. **Methods** A clinical pharmacist participated in the treatment process of a case of drug - induced liver injury (DILI) and drug fever caused by vancomycin, and provided pharmaceutical care for the patient. Based on literature and changes in the patient's daily examination indicators, the clues leading to DILI and drug fever were discovered on time, and the drugs were stopped and treated accordingly. **Results** The drugs causing DILI was identified through the RUCAM score, and the drugs causing drug fever was found through exclusion diagnosis. Literature review and patient's examination indicators were used to infer that the vancomycin - induced DILI and drug fever occurred simultaneously, which was related to hypersensitivity reactions in humoral immunity. **Conclusion** When using vancomycin in the clinic, in addition to paying attention to adverse reactions of renal function in patients, attention should also be paid to changes in liver function and body temperature. If liver function injury or high body temperature occurs, it is necessary to be alert to adverse drug reactions induced by vancomycin.

Key words: drug - induced liver injury; drug fever; vancomycin; hypersensitivity reaction; clinical pharmacist

药物性肝损伤(DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品等所诱发的肝功能损伤^[1]。DILI是临床严重的药品不良反应(ADR), 重者可致急性肝功能衰竭甚至死亡, 目前尚无简便、客观、特异的诊断指标^[2]。药物热是临床常见的药源性疾病, 是在常规用法用量下出现的发热反应^[3]。万古霉素属糖肽类抗菌药物, 其作用机制是阻断构成细菌细胞壁的高分子肽聚糖合成, 导致细胞壁缺损而杀灭细菌, 口服不吸收, 蛋白结合率约为55%, 游离药物浓度高, 起效时间较长, 在体内基本不代谢, 约90%以原型经肾脏排泄。万古霉素药品说明书中指出, ADR有发热。已有关于万古霉素致药物热的报道^[3-6], 但致DILI的发生率较低^[7], 致DILI合并药物热的案例更少见。故

临床药师对1例万古霉素致DILI合并药物热病例进行分析, 为临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 一般资料

患者, 女, 64岁, 体质指数(BMI)23.8 kg/m², 突发腹痛伴停止排气、排便1周入院。入院查体示, 皮肤巩膜无黄染, 腹部膨隆, 喘息样呼吸, 无胃肠蠕动波, 腹部叩诊呈鼓音, 全腹无压痛、无包块, 无肾区、肝区叩击痛, 肠鸣音少于3次/分。腹部CT示, 不完全肠梗阻。患者既往胆囊炎胆囊切除术后, 腔隙性脑梗死。一般体格检查示, 体温38.2℃, 心率115次/分, 血压106/65 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 指脉氧90%, 胸闷气急, 转入重症医学病房(ICU)进一步治疗。入ICU一般体格检查示, 体温38.1℃, 心率104次/分, 血压86/45 mmHg,

*基金项目: 上海交通大学医学院“临床药学创新研究院”专项建设项目[CXYJY2019MS005]。

第一作者: 张井明, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为重症医学病房临床药学, (电子信箱)zjm_6171@126.com。

△通信作者: 陈燕, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为重症医学病房临床药学, (电子信箱)chenyanph@126.com。

指脉氧92%,血气pH 7.53↑,二氧化碳分压43 mmHg,氧分压135 mmHg↑,血乳酸1.30 mmol/L。血常规检查示,C反应蛋白(CRP)118.02 mg/L↑,白细胞计数(WBC)13.1×10⁹/L↑,中性粒细胞百分比(Neut)86.6%↑,红细胞计数(RBC)3.73×10¹²/L,血红蛋白(Hb)110 g/L,血小板比容(PCT)0.966 ng/mL↑,钾离子(K⁺)3.6 mmol/L,白蛋白(ALB)29 g/L↓,丙氨酸氨基转移酶(ALT)41 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)33 U/L,碱性磷酸酶(ALP)82 U/L,总胆红素(TBiL)10.3 μmol/L,血肌酐(SCr)38 μmol/L。胸片示双肺多发炎症,左侧胸腔积液。

入院诊断:不完全性肠梗阻;胆囊切除术后状态;腔隙性脑梗死;小脑萎缩;胸闷;重症肺炎。

2 治疗经过

该患者诊断为不完全肠梗阻,无手术治疗指征,临床予保守治疗,主要治疗措施包括禁食、胃肠减压、补液、抗菌、抑酸、护胃、抑酶、化痰平喘、预防血栓、肠外营养等。住院期间主要治疗药物见表1。

表1 患者住院期间主要治疗药物

Tab. 1 Main therapeutic drugs for the patient during hospitalization

药品名称	用法用量	用药日期	
		开始	结束
注射用奥美拉唑	40 mg,每天1次(qd),静脉注射(iv)	2021-11-27	2021-12-17
盐酸氨溴索注射液	30 mg,每12 h 1次(q12 h),iv	2021-11-27	2021-12-17
注射用奥曲肽	0.6 mg,qd,微泵	2021-11-27	2021-11-30
注射用头孢哌酮舒巴坦	3 g,q12 h,静脉滴注(ivgtt)	2021-11-27	2021-12-02
20%人血白蛋白	100 mL,qd,ivgtt	2021-11-28	2021-11-30
甲硝唑注射液	100 mL,每8 h 1次(q8 h),ivgtt	2021-11-30	2021-12-03
那曲肝素钙注射液	0.4 mL,qd,皮下注射(ih)	2021-12-01	2021-12-09
注射用头孢曲松钠	2 g,qd,ivgtt	2021-12-02	2021-12-03
注射用万古霉素	1 g(首剂量2 g),q12 h,ivgtt	2021-12-03	2021-12-10
注射用美罗培南	1 g,q8 h,微泵	2021-12-03	2021-12-08
注射用头孢哌酮舒巴坦	3 g,q12 h,ivgtt	2021-12-08	2021-12-14
注射用卡泊芬净	50 mg(首剂量70 mg),qd,ivgtt	2021-12-09	2021-12-17
阿昔洛韦片	0.4 g,每天3次(tid),口服(po)	2021-12-15	2021-12-20

2021年11月27日(第1天),予注射用头孢哌酮舒巴坦3 g、每12 h 1次(q12 h)、静脉滴注(ivgtt)。

11月30日(第4天),加用甲硝唑注射液100 mL、每8 h 1次(q8 h)、ivgtt。

12月3日(第7天),患者体温进一步升至39.2℃,Neut 86.8%↑,嗜碱性粒细胞百分比(BASO%)0.1%,PCT 0.582 ng/mL↑,CRP 83.56 mg/L↑,K⁺ 3.5 mmol/L,钠离子(Na⁺)133 mmol/L↓,ALB 33 g/L↓,ALT 26 U/L,AST 25 U/L,SCr 34 μmol/L↓。结合胸片、腹部CT等检查示,感染控制不佳,目前微生物培养

阴性,临床医师考虑肠道来源的感染可能性较大,肠杆菌、肠球菌均无法排除。故临床医师经验性使用美罗培南1 g、q8 h+万古霉素1 g、q12 h、ivgtt抗菌,之后患者体温逐步降低。

12月6日(第10天),体温最高37.3℃,感染指标好转,WBC 6.0×10⁹/L,Neut 76.9%↑,BASO% 0.2%,PCT 0.179 ng/mL,CRP 38.0 mg/L↑;肝功能检查示无异常,ALB 35 g/L,ALT 26 U/L,AST 34 U/L,ALP 78 U/L,TBiL 9.8 μmol/L;中段尿培养结果为尿肠球菌感染,大于10×10⁴ cfu/mL,氨苄西林、红霉素、环丙沙星、左氧氟沙星等耐药,万古霉素、利奈唑胺、替加环素、呋喃妥因敏感。故继续使用万古霉素。

12月8日(第12天),患者体温升至37.9℃;感染指标进一步好转,WBC 7.0×10⁹/L,Neut 70.9%,BASO% 0.3%,PCT 0.139 ng/mL,CRP 30.65 mg/L↑;肝功能指标检查示有异常,ALT 114 U/L↑,AST 118 U/L↑,ALP 98 U/L,TBiL 12.5 μmol/L;中段尿培养阴性。患者自入院以来多次微生物培养均未见革兰阴性菌,故临床医师将美罗培南降阶梯为头孢哌酮舒巴坦3 g、q12 h、ivgtt。

12月10日(第14天),体温升至38.4℃;感染指标平稳,WBC 7.5×10⁹/L,Neut 64.2%,BASO%0.5%,PCT 0.215 ng/mL,CRP 12.44 mg/L↑;肝功能检查示仍异常,ALT 342 U/L↑,AST 203 U/L↑,ALP 140 U/L↑,TBiL 15.2 μmol/L;中段尿培养阴性,万古霉素谷浓度14.52 mg/L。感染情况(血常规、PCT、CRP等)缓解,但肝功能、体温均有异常,结合BASO%较前明显升高,患者既往无肝脏基础疾病,排除肝炎、肿瘤、免疫性疾病后考虑由抗菌药物所致肝功能损伤。目前使用的抗菌药物有头孢哌酮舒巴坦、万古霉素、卡泊芬净。头孢哌酮舒巴坦入院时已使用5 d,未见明显ADR;卡泊芬净是12月9日因G试验升高合并粪便霉菌检出而加用,使用时间不足24 h,且肝功能异常、体温升高已发生4 d。临床药师初步分析,可能是万古霉素导致的ADR,建议停用万古霉素,并对症处理。临床医师采纳建议,停用万古霉素,加用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg、每天1次(qd)、ivgtt,物理降温,未使用保肝药物。

12月13日(第17天,即万古霉素停药后第3天),患者仍有发烧,体温最高38.2℃;感染指标平稳,WBC 8.9×10⁹/L,Neut 70.2%,BASO%0.2%,PCT 0.225 ng/mL,CRP 6.93 mg/L;肝功能检查示仍有异常,ALT 191 U/L↑,AST 84 U/L↑,ALP 102 U/L,TBiL 11.7 μmol/L。继续原治疗方案。

12月14日(第18天,即万古霉素停药后第4天),体温降低,最高37.6℃;感染指标平稳,WBC 7.2×10⁹/L,

Neut 68.4%, BASO% 0.3%, PCT 0.171 ng/mL, CRP 7.12 mg/L; 肝功能检查示肝功能指标继续下降, ALT 181 U/L ↑, AST 59 U/L, ALP 106 U/L, TBiL 11.1 μmol/L。继续原治疗方案。

12月15日(第19天,即万古霉素停药后第5天),痰液宏基因组下一代测序(mNGS)报告白色念珠菌、人类疱疹病毒,结合胸部CT、胸片及感染指征变化,不能排除肺部病毒感染,临床医师予阿昔洛韦0.4 g、每天3次(tid)、口服(po)抗病毒,停用头孢哌酮舒巴坦和甲泼尼龙琥珀酸钠。

12月16日(第20天,即万古霉素停药后第6天),体温最高37.3℃;感染指标平稳,WBC 9.0×10^9 /L, Neut 66.0%, BASO% 0.2%, PCT 0.079 ng/mL, CRP < 0.5 mg/L; 肝功能检查示肝功能指标继续下降, ALT 46 U/L, AST 48 U/L, ALP 108 U/L, TBiL 7.50 μmol/L。继续原治疗方案。

12月21日(第25天),患者肝功能指标均正常,感染指征无异常,未出现发烧现象,停药,出院。药物治疗时间轴见图1。

3 讨论

3.1 DILI

DILI的判断目前仍采用排他性原则。患者既往无肝病史,入院时肝功能指标、胆红素指标、肝炎病毒检测及腹部CT均未见异常,考虑由美罗培南、头孢哌酮舒巴坦、万古霉素、卡泊芬净、注射用奥美拉唑、氨溴索注

射液导致。其中,头孢哌酮舒巴坦入院时就已使用5 d,未见明显ADR,且第14天停用万古霉素,头孢哌酮舒巴坦仍使用至第18天,第17天的ALT和AST已明显下降,故可排除头孢哌酮舒巴坦致DILI可能性;第12天,美罗培南停药后,ALT和AST仍在升高,体温也有反复,故可排除美罗培南致DILI可能性;卡泊芬净使用时间不足24 h,且肝功能异常已发生4 d,故可排除卡泊芬净致DILI可能性;第1天至第21天一直在使用注射用奥美拉唑、氨溴索注射液,第19天的AST已降至正常值,ALT也明显下降,故可排除奥美拉唑、氨溴索致DILI可能性;阿昔洛韦治疗人类疱疹病毒有致DILI的报道^[8],但该患者第19天开始服用阿昔洛韦片,肝功能已明显恢复,第20天肝功能均恢复正常,直至第25天出院,肝功能均正常,故可排除阿昔洛韦致DILI可能性。故临床药师分析可能是万古霉素导致的DILI,根据DILI因果关系评估量表(RUCAM)评分^[1],该患者万古霉素致DILI的评分为8分,临床药师判断发生概率为“很可能”。

目前,万古霉素致DILI的机制尚未阐明,认为可能为直接肝损伤和特异质肝损伤,二者可同时或彼此独立发挥作用。用药过量或药物代谢产物生成速度超过其消除速度易导致直接肝损伤;药物或其代谢产物作为半抗原诱发机体免疫反应,从而导致特异质肝损伤^[9]。万古霉素不经肝脏代谢,90%经肾脏以原型排泄。该患者肾功能正常,尿量正常,万古霉素谷浓度(14.52 mg/L)也处于正常范围,故可初步排除由药物蓄积导致。临床

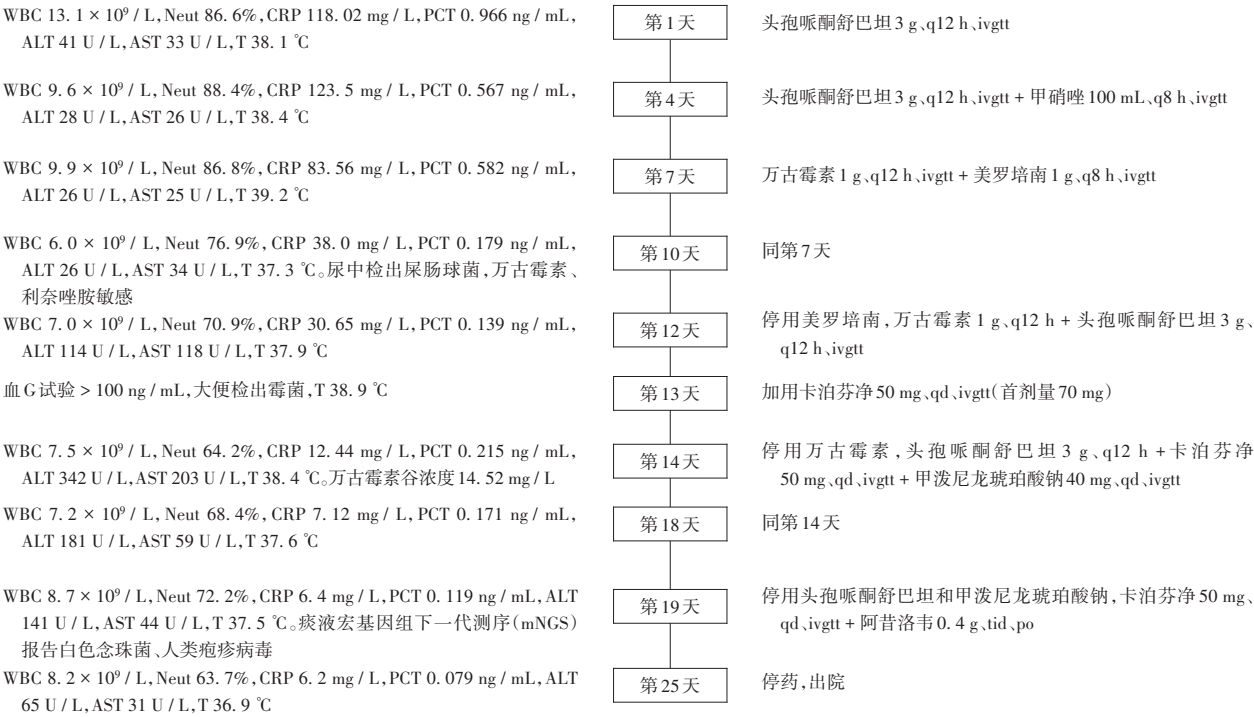


图1 药物治疗时间轴
Fig. 1 Drug treatment timeline

药师认为,万古霉素致DILI的机制应与免疫超敏反应有关。该患者使用万古霉素4 d后,肝功能指标开始升高,第7天ALT 342 U/L $\uparrow$,AST 203 U/L $\uparrow$,ALP 140 U/L $\uparrow$,TBiL 15.2 μ mol/L。停用万古霉素3 d后,肝功能指标明显下降,停药6 d后肝功能指标恢复正常,故万古霉素使用与患者肝功能损伤存在高度的时间相关性,考虑DILI由万古霉素导致。

3.2 药物热

药物热常被误诊或不报告,特别是患者合并感染、免疫系统疾病的情况。药物热诊断一般为排除性诊断,诊断相对较难,是患者临床症状、治疗效果和实验室检查的综合诊断结果^[10]。药物热的发生时间一般为给药后7~10 d,一般停药后3 d体温可恢复正常,也跟药物半衰期有关,易引发药物热的药物包括抗菌药物、抗肿瘤药物、中枢神经系统药物、心血管药物等^[3]。药物热的发病机制一般分为变态反应和非变态反应,其中体液免疫反应或细胞免疫反应报道较多^[11]。

一项323例抗菌药物致药物热的文献计量研究发现,约45%的药物热是由 β 内酰胺类抗菌药物导致,排名第2的为糖肽类抗菌药物,其中万古霉素占大多数^[12]。推测万古霉素所致药物热属免疫复合物介导的体液免疫反应,万古霉素使用一段时间后体内产生抗体,万古霉素与抗体形成抗原-抗体复合物,刺激粒细胞释放热原,从而导致发热^[13]。该患者使用万古霉素联合美罗培南治疗5 d后,体温明显下降,感染指征趋于稳定,炎性指标不高;万古霉素继续治疗至第6天,体温反跳至38.9℃;第7天(停药当天)体温维持在38.4℃,期间感染指征稳定,炎性指标不高,肝功能指标继续升高,BASO%升高。停药4 d后,体温明显下降,肝功能指标、BASO%同步下降,与文献^[3]的药物热发生时间吻合,故可判断药物热由万古霉素导致。

3.3 小结

该患者万古霉素致DILI和药物热基本相伴发生,同时期BASO%也升高,停药并对症处理(物理降温,甲泼尼龙琥珀酸钠ivgtt)4 d后,肝功能指标明显下降,伴随体温降低,BASO%恢复到用药前水平。DILI及药物热的临床发病隐匿性均高,在发病早期确诊较困难,临床药师通过查阅文献,结合患者每日检查指标的变化,及

时发现DILI及药物热的特征,为临床诊断提供参考,使患者得到了及时的救治,减轻了患者的痛苦,缩短了住院时间,降低了医疗费用,且提高了医疗救治质量。临床使用万古霉素时除要关注患者的肾功能不良反应外,还需关注患者的肝功能、体温等,若出现肝功能损伤、体温升高等,需警惕万古霉素诱发的ADR。但本研究为个案报道,有待大样本进一步深入研究万古霉素致DILI及药物热的具体作用机制。

参考文献

- [1] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会,中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. 胃肠病学,2023,28(7):397-431.
- [2] CHALASANI NP, MADDUR H, REDDY KR, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury [J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(5): 878-898.
- [3] 苏长海,王 星. 药物热概述[J]. 中国药师,2011,14(3): 422-424.
- [4] 裴 斐,张新茹. 1例万古霉素引起药物热的药学监护[J]. 中国药业,2014,23(14):84-85.
- [5] SHARIFZADEH S, MOHAMMADPOUR AH, TAVANAEE A, et al. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(3):275-289.
- [6] 刘 桦,肖向勤,范国荣. 注射用盐酸万古霉素致药物热1例[J]. 中国临床药学杂志,2021,30(2):143-145.
- [7] 梁 瑜,孟 真,纪洪艳,等. 注射用盐酸万古霉素致急性药物性肝损伤1例分析[J]. 中国药物警戒,2021,18(8): 789-792.
- [8] 张 文,蒋 莉,周后凤,等. 1例阿昔洛韦致药物性肝损伤患儿的药学监护[J]. 中国药业,2022,31(6):114-117.
- [9] 刘 备,马 国. 抗菌药物致肝损伤的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(9):778-784.
- [10] PATEL RA, GALLAGHER JC. Drug fever [J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(1):57-69.
- [11] TABOR PA. Drug-induced fever[J]. Drug Intell Clin Pharm, 1986, 20(6):413-420.
- [12] 杨 越,白延宁,张媛媛,等. 323例抗菌药物致药物热的文献计量研究[J]. 实用药物与临床,2021,24(8):722-726.
- [13] 刘 娟,张 晶,杨艳玲,等. 32例万古霉素致药物热文献病例分析[J]. 中国合理用药探索,2021,18(9):24-27.

(收稿日期:2023-03-30;修回日期:2024-02-13)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565
网上投稿:http://www.zhongguoyaoye023.com或中国药业在线投稿系统