

中图分类号: R95; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)07-0125-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.07.028



1例左氧氟沙星联合万古霉素致急性泛发性发疹性 脓疱病的药学监护*

张文, 张萍, 崔建蓉[△]

(四川省成都市第七人民医院, 四川 成都 610200)

摘要:目的 探讨临床药师在急性泛发性发疹性脓疱病(AGEP)伴重症感染患者临床诊疗中的作用。方法 临床药师通过参与1例左氧氟沙星联合万古霉素致AGEP患者的临床诊疗过程,充分运用药学专业知识,结合相关诊疗指南及文献,对广泛耐药肺炎克雷伯菌(XDR-KP)感染的可能性进行评估,调整药物治疗方案,及时甄别药品不良反应,进行药学监护。结果 停用致敏药物,对症处理后,患者感染指标趋于正常,皮疹消退,患者预后良好。结论 临床药师参与临床诊疗,可从药学角度发挥优势,提升患者治疗的安全性和有效性。

关键词:左氧氟沙星;万古霉素;急性泛发性发疹性脓疱病;药学监护

Pharmaceutical Care of a Case of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Caused by Levofloxacin Combined with Vancomycin

ZHANG Wen, ZHANG Ping, CUI Jianrong

(Chengdu Seventh People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610200)

Abstract: Objective To investigate the role of the clinical pharmacist in the clinical diagnosis and treatment of severe sepsis patient with acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). **Methods** The clinical pharmacist participated in the clinical diagnosis and treatment of a patient with AGEP caused by levofloxacin combined with vancomycin, made full use of pharmaceutical knowledge and relevant diagnosis and treatment guidelines and literature to evaluate the possibility of extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* (XDR-KP) infection, adjust drug treatment plans, timely identify adverse drug reactions, and provide pharmaceutical care. **Results** After disabled allergenic drugs and given symptomatic treatment, the patient's infection indicators tended to be normal, the rash subsided. Finally, the patient's prognosis was good. **Conclusion** Clinical pharmacists participating in clinical diagnosis and treatment can give full play to their advantages from the perspective of pharmacy, improve the safety and efficacy of the treatment.

Key words: levofloxacin; vancomycin; acute generalized exanthematous pustulosis; pharmaceutical care

急性泛发性发疹性脓疱病(AGEP)与超敏反应综合征、Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症同为严重皮肤过敏反应,是一种罕见的急性脓疱性皮肤病,发病率约为0.001%~0.005%^[1]。约90%AGEP由药物引起,抗感染药、抗疟药和钙通道阻滞剂地尔硫草的相关报道较多,其发病机制尚未完全明确^[2]。本研究中临床

药师通过参与1例左氧氟沙星联合万古霉素致AGEP重症感染患者的诊疗过程,协助医师用药,及时鉴别药品不良反应(ADR),保障了患者用药安全。现报道如下。

1 临床资料与治疗经过

1.1 临床资料

患者,男,45岁,因“头晕2天,加重伴恶心、呕吐6小时”

*基金项目:四川省成都市卫生健康委员会医学科研课题[2023573]。

第一作者:张文,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)2452966421@qq.com。

[△]通信作者:崔建蓉,女,大学本科,副主任药师,研究方向为药事管理学,(电子信箱)1161344489@qq.com。

例[J]. 临床麻醉学杂志,2019,35(4):412-413.
[16] FARDIN Y, ELHAM S, OMALBANIN P, et al. Prevalence and risk factors of hypoxemia after coronary artery bypass grafting: The time to change our conceptions[J]. The Journal of Tehran Heart Center, 2019, 14(2):74-80.
[17] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4):255-264.
[18] 李盛波,魏捷,陈伟,等. 碱剩余判断代谢性酸碱平衡紊乱的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(1):82-86.
[19] 顾蕴杰,殷峻. 低碳饮食应用于1型糖尿病的研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(1):86-90.
[20] 苏健光,马妮娜,钱浩赞,等. 处方审核和标签改进对神经重症患者肠内营养不良反应的改善作用[J]. 复旦学报(医学版), 2022, 49(4):1-5.
(收稿日期:2024-07-09;修回日期:2024-11-10)

入院。入院前2 d,患者无明显诱因出现头晕,为间歇性,伴视物旋转,未予重视。入院前6 h,头晕较前加重,伴恶心、呕吐,呕吐物为咖啡色样物,非喷射性,呕吐量不详,伴胸闷、气紧,伴呼吸困难,腹痛,双侧腰痛,急诊监测血压(BP)78/46 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),查血钾 6.1 mmol/L。计算机断层扫描(CT)示:双肺上叶及双肺下叶多发炎性病变,较前增多,部分为慢性炎性病变。左侧肋腹部肌层及筋膜明显肿胀、渗出,并少许积气。左侧腰大肌、髂肌旁多发稍低密度灶伴钙化,部分少许积气,性质不明,为进一步治疗收入重症监护病房(ICU)。

入院查体示:脉搏(P)114次/分,BP 80/55 mmHg。神志清楚,精神差,全身皮肤黏膜未见黄染、瘀斑及出血点。双侧肋腰部压痛。全身多关节散在痛风石形成,大小不等,左踝关节及右手腕关节破溃结痂;左侧踝关节内侧见软组织隆起肿胀,质软,大小约10 cm × 10 cm,边界不清,活动度差,无压痛,皮肤温度不高;右踝关节未见明显肿胀,伴压痛,皮肤温度正常,余无特殊。

既往有痛风、2型糖尿病、糖尿病性周围神经病、骨质疏松伴病理性骨折。长期口服甲泼尼龙4 mg、每日1次(qd),非布司他40 mg、qd,碳酸氢钠片0.5 g、每日3次(tid),瑞巴派特片100 mg、tid,阿法骨化醇软胶囊0.5 μg、每日2次(bid),碳酸钙D₃片600 mg、bid对症治疗;阿卡波糖胶囊50 mg、tid控制血糖;甲钴胺片500 μg、tid营养神经。血糖控制情况不详。

辅助检查示:白细胞计数(WBC)8.04 × 10⁹/L,中性粒细胞计数百分比(Neut%)90.7%,嗜酸性粒细胞计数(EOS)0.01 × 10⁹/L,超敏C反应蛋白(hs - CRP)272.4 mg/L,降钙素原(PCT)4.18 ng/mL,创面分泌物培养耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MSSA)阳性(1个月前住院)。

胸部CT示:肺气肿,双肺上叶及双肺下叶多发炎性病变,较前增多,部分为慢性炎性病变。

入院诊断:脓毒血症,多处皮肤软组织感染,肺炎,痛风/痛风石,2型糖尿病/糖尿病性周围神经炎,骨质疏松伴病理性骨折,消化道出血?

1.2 治疗经过

患者入院后积极完善相关检查,予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g、每8小时1次(q8 h)联合左氧氟沙星氯化钠注射液0.5 g、qd静脉滴注抗感染;吸入用乙酰半胱氨酸溶液、复方异丙托溴铵溶液雾化吸入,注射用艾司奥美拉唑40 mg、qd静脉滴注抑酸护胃,继续阿卡波糖胶囊、甲钴胺片对症治疗。

入院第2天,患者神志清楚,双肺呼吸音粗,可闻及少许散在干湿性罗音,右侧季肋部可见皮肤发红,皮肤

温度高,全身多处痛风结节,部分色素沉着表面结痂,左足内踝处7 cm × 9 cm包块质地软,可扪及波动感,右膝盖4 cm × 4 cm青紫,其中1.5 cm × 2.0 cm结痂,与右足外踝部3 cm × 4 cm包块,部分质软,右手背侧腕部可见3 cm × 2 cm包块,质软,可扪及波动感,皮温高。切开引流出泥沙样脓液,予双氧水、碘伏及生理盐水反复冲洗伤口,纱布引流条填塞引流。辅助检查血常规示:Neut% 90.3%,hs - CRP 255 mg/L,PCT 6.40 ng/mL,其余正常。加注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg、qd抗炎,继续抗感染治疗。两组双部位血培养及厌氧菌培养均显示MSSA阳性。

入院第3天,患者体温正常,血糖波动在6.8~16.3 mmol/L。辅助检查血常规示:Neut% 88.0%,hs - CRP 205.6 mg/L。停用注射用哌拉西林他唑巴坦,换用注射用盐酸万古霉素1 g、每12 h 1次(q12 h)静脉滴注联合左氧氟沙星氯化钠注射液抗感染,停用艾司奥美拉唑。

入院第5天,患者体温正常。复查血常规示:WBC 6.56 × 10⁹/L,Neut% 83.1%,hs - CRP 51.5 mg/L,PCT 0.46 ng/mL。患者椎旁脓肿,介入CT下行穿刺置管引流术,反复抽吸并置管保留固定,穿刺后予以送检培养。

入院第6天,患者精神状态较前好转,血糖波动在4.7~10.5 mmol/L。左侧腰背部腰大肌脓肿引流管固定在位,持续引流出黄血性液体。

入院第8天,患者轻微咳嗽,双肺呼吸音粗,闻及少许散在湿性罗音。复查血常规示:WBC 10.92 × 10⁹/L,Neut% 84.3%,hs - CRP 45.9 mg/L,PCT 0.11 ng/mL。外送脓液下一代测序(NGS)示:金黄色葡萄球菌。我院脓液培养MSSA。暂不考虑脊柱结核,补充诊断:骨髓炎。加用非布司他片20 mg、qd,停用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠,改用甲泼尼龙片20 mg、qd口服序贯治疗,停止雾化。

入院第12天,转入血液风湿科治疗。患者带入腰大肌引流管1根,固定在位,可见引流出淡红色液体。双肺呼吸音粗,可闻及少许散在湿性罗音,未闻及干罗音。左足内踝处敷料及左足趾部敷料、右侧膝关节、背侧腕部敷料干燥清洁,未见明显渗血、渗液。复查血常规示:WBC 10.89 × 10⁹/L,Neut% 82.5%,hs - CRP 26.1 mg/L。继续予左氧氟沙星联合万古霉素抗感染,非布司他片调控尿酸,甲泼尼龙片4 mg、bid逐渐减停,3 d后停用。

入院第15天,患者诉夜间全身疼痛,左膝关节肿痛不适,全身皮肤瘙痒不适,查体见全身皮肤干燥,散在鳞屑脱落,少量抓痕。诊断为皮炎。腰椎CT示:左侧腰大肌内无明显脓液,拔出引流管,送导管尖端及血培养。继续万古霉素联合左氧氟沙星抗感染,非布司他片调控尿

酸,加用氨酚曲马多片 37.5 mg、bid 止痛,依巴斯汀、氯雷他定抗过敏,卤米松软膏及除湿止痒软膏外用。

入院第 16 天,患者低热(体温 37.8 °C),查体全身可见密集分布红斑,以面部和胸部为主,伴少量脱屑。复查血常规示:WBC $8.14 \times 10^9 / L$, Neut% 83.6%, 中性粒细胞计数(Neut) $8.98 \times 10^9 / L$, hs - CRP 54.9 mg / L。继续抗过敏。

入院第 17 天,患者发热(最高 38.8 °C),诉双下肢膝关节疼痛较前缓解,全身可见散在分布红斑,红斑上可见密集分布小脓疱,予对乙酰氨基酚片 0.5 g 口服。

入院第 18 天,患者反复发热(最高 39.6 °C),左足内踝处、左足拇趾处、右侧膝关节辅料清洁干燥,无渗血、渗液,腰大肌引流管已拔出,无菌纱布覆盖,无渗血、渗液。引流管尖端培养示:广泛耐药肺炎克雷伯菌(XDR - KP),耐碳青霉烯类肠杆菌,仅多黏菌素 B 最低抑菌浓度(MIC)为 1。复查血常规示:WBC $7.32 \times 10^9 / L$, Neut% 79.4%, Neut $5.81 \times 10^9 / L$, hs - CRP 195.5 mg / L, PCT 0.44 ng / mL。药师会诊建议,停用万古霉素、左氧氟沙星,继续抗过敏,追问外周血培养结果,完善真菌、病毒等筛查。

入院第 19 天,停用万古霉素、左氧氟沙星。患者未再发热,双膝关节疼痛较前缓解,查体双膝关节红肿较前缓解。复查血常规示:WBC $7.89 \times 10^9 / L$, Neut% 88.4%, hs - CRP 99.9 mg / L。真菌 G 试验、GM 试验阴性, TORCH 检查呈阴性,血培养未见明显异常。

入院第 21 天,患者再次发热(最高 39.9 °C),伴寒战,自诉全身疼痛,全身皮疹伴瘙痒。体格检查示:体温 37.8 °C, P 118 次 / 分,呼吸频率(R) 20 次 / 分, BP 121 / 81 mmHg, 神志清楚,心律齐,各瓣膜未闻及杂音,腹平软,无明显肌紧张。左足内踝处、左足拇趾处辅料清洁干燥,无渗血、渗液,右膝关节、腰大肌出创口已结痂,予无菌纱布覆盖,未见渗血、渗液,腹软,双下肢无水肿。全身红斑,新发小脓疱,不排除感染原因。复查血常规示:WBC $11.58 \times 10^9 / L$, Neut% 83.7%, hs - CRP 179.5 mg / L。再次请药师会诊,药师查看患者,建议暂不予抗菌药物治疗,完善血液 NGS 检查,请皮肤科协助治疗。皮肤科会诊后,补充诊断急性泛发性发疹性脓疱病,继续依巴斯汀、氯雷他定治疗,加用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg、qd 抗过敏,加用复方黄柏液涂剂 2 mL、tid 湿敷,莫匹罗星软膏 0.2 g、tid 外用。

入院第 24 天,患者未再发热,皮疹消退,无新发。体格检查示:神志清楚,左足内踝处、左足拇趾处辅料清洁干燥,无渗血、渗液,全身散在鳞屑脱落。复查血常规示:WBC $8.18 \times 10^9 / L$, hs - CRP 20.7 mg / L, 其余无异

常,血液 NGS 检测示细环病毒。患者一般情况明显好转,出院带药甲泼尼龙片 8 mg、qd。

2 讨论

2.1 抗感染治疗方案调整

患者入院第 18 天,引流管尖端培养示:XDR - KP,仅多黏菌素 B 的 MIC 为 1。近期反复高热,hs - CRP 水平升高,医师请药师会诊,调整抗感染治疗方案。广泛耐药革兰阴性杆菌(XDR - GNB)抗感染治疗首先要区分是感染还是定植,这就需结合患者的高危因素、临床表现、微生物证据、抗感染治疗效果来综合评估^[3]。药师分析患者有糖尿病、痛风等基础疾病,近期有广谱抗菌药物使用史,且长期使用糖皮质激素,既往曾入住 ICU,留置导管及引流管,存在广泛耐药肠杆菌感染的高危因素。但从临床表现来看,患者除发热(> 38 °C)外,无导管相关性血流感染典型的临床表现,如寒战、低血压、置管部位红肿、硬结、有脓液渗出等^[4]。患者痛风,急性发作时也会出现发热、全身疼痛症状。再结合微生物学证据评估,标本来源为导管尖端培养,证据欠佳,外周血培养结果未回,创口创面清洁干燥,不考虑新发感染,患者近期入住 ICU,定植可能性大。最后,对患者目前抗感染治疗效果进行评估,患者目前使用万古霉素联合左氧氟沙星抗感染治疗 15 d,抗感染治疗有效,仅 hs - CRP 高,缺乏特异性,患者有痛风病史,多数急性发作期患者的红细胞沉降率和 C 反应蛋白(CRP)也会升高。因此,暂无启动抗碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染的治疗指征。除发热外,患者近日面部、胸部出现水肿性红斑,呈弥漫性分布,可见针尖及粟粒大浅表脓疱,以颈部及皱褶处明显,皮温稍高。无法排除药物相关 ADR,其一线治疗方案为立即停用可疑药物,结合患者肺部体征已明显好转,抗菌药物的疗程已足,故临床药师建议停用万古霉素和左氧氟沙星。

2.2 AGEP 可能原因分析与处理

AGEP 又称中毒性脓皮病或脓疱性药疹,临床特点为在红斑基础上形成无菌性脓疱,首发于面部或间擦部位,数小时内扩散至四肢和躯干,呈弥漫性或斑片状分布,伴烧灼感和 / 或瘙痒^[5]。急性期常出现发热(> 38 °C),白细胞增多, Neut > $7000 / mm^3$,嗜酸性粒细胞轻度升高,器官、黏膜受累不常发生^[6]。多在使用可疑药物后短时间(24 h)内发作,但部分病例症状发作可能延迟至 2~3 周。停用诱发药物后,若不进行治疗,皮肤症状常在 1~2 周缓解。脓疱性发疹后会出现特征性领圈状鳞屑样皮肤脱屑^[7]。AGEP 的发病机制尚未完全明确,目前主要认为可能是 T 淋巴细胞介导的迟发型超敏反应^[8],患者接触致敏因子(药物、病毒或细菌)后,抗原提

呈细胞,激活特定的 CD_4^+ 和 CD_8^+ T淋巴细胞,活化的细胞可诱导表皮角质形成细胞凋亡,致使组织破坏,形成表皮内水疱。AGEP患者体内的 CD_4^+ T细胞亚型主要为 Th_1 细胞,诱导角质形成细胞释放白细胞介素8(IL-8),使中性粒细胞趋化在表皮内聚集,形成无菌性脓疱^[9]。

该患者虽未进行组织病理学检查,但结合AGEP的欧洲严重皮肤不良反应研究组织(EuroSCAR)评分^[6],患者有典型红斑及脓疱,于面部及胸部早发,脓疱消退后脱屑,无黏膜受累,停用可疑药物后好转(< 15 d),发热,中性粒细胞绝对值($> 7\ 000/mm^3$),AGEP诊断明确。引起该ADR的病因主要有药物、感染因素及毒物接触,其中药物占90%,以感染性药物克林霉素和 β 内酰胺类药物报道最多(达70%),其次还有抗疟药、磺胺类、大环内酯类药物;少部分与病毒相关,如EB病毒、人类细小病毒B19、支原体等。分析患者所用药物,该患者出现AGEP时除长期服用阿卡波糖胶囊、甲钴胺片、非布司他片外,新增治疗用药为注射用盐酸万古霉素、左氧氟沙星氯化钠注射液、氨酚曲马多片。查看病史,患者在使用氨酚曲马多前已出现全身皮肤瘙痒不适,可排除。根据药物不良反应诺氏评估量表(Naranjo法)^[10]对抗感染用药左氧氟沙星和万古霉素进行评价,总分均为6分,关联性评价为“很可能”。停用万古霉素、左氧氟沙星第2天,患者体温正常,复查感染指标Neut%稍高,hs-CRP较前下降,真菌G检验、GM试验、TORCH检查均为阴性。停药第3天,患者再次发热(最高 $39.9\ ^\circ\text{C}$)伴寒战,仍诉全身疼痛,感染指标WBC和hs-CRP较前上升,临床药师查看发现,患者创口清洁干燥,皮疹有明显新发,感染指标上升不排除与AGEP相关,故建议请皮肤科会诊,完善血液NGS检查。皮肤科会诊后,予甲泼尼龙琥珀酸钠抗过敏,复方黄柏液涂剂、莫匹罗星软膏对症治疗。AGEP为自限性疾病,处理的关键是停用可疑致敏药物及局部使用皮质类固醇缓解瘙痒和皮肤炎症。因AGEP为迅速自发性缓解的自然病史,故不推荐常规全身性使用糖皮质激素,且全身使用糖皮质激素也有诱发AGEP的报道^[11]。但也有文献报道,重症患者全身系统性使用糖皮质激素如地塞米松或甲泼尼龙的冲击治疗可缩短病程,极大降低患者的死亡率^[12-14]。本例患者停用可疑药物第3天再次出现高热、寒战,新发皮疹,出现症状迁延化,因AGEP的发病机制尚未明确,有待进一步研究。

2.3 药学监护

临床药师在患者诊疗过程中,每日检查患者的体温、皮疹、双膝关节疼痛、创口恢复情况,指导患者正确使用外用药物,提高患者用药依从性。且对XDR-KP

感染的可能性进行评估,在停用万古霉素和左氧氟沙星后,每日监测患者体温、血常规、hs-CRP等感染指标,督促临床完善真菌病毒等病原学的筛查,明确病因,确保治疗安全、有效。最后对患者出院带药进行了相关用药教育。出院后1个月临床药师随访,患者未出现不适症状。

3 小结

AGEP是一种罕见、严重的皮肤不良反应,药物为最常见的诱发因素。对于高龄、免疫能力下降、同时使用多种药物、合并多种基础疾病的患者来说,早期识别与停止AGEP诱发因素至关重要^[15]。本案例中临床药师积极参与临床抗感染治疗方案的调整,通过查阅相关文献和Naranjo法及时甄别万古霉素、左氧氟沙星导致的罕见AGEP,避免了潜在的严重并发症的发生,并对患者进行了全程药学监护,保障了患者用药的安全。

参考文献

- [1] SIDOROFF A. Acute generalized exanthematous pustulosis[J]. Chem Immunol Allergy, 2012, 97: 139 - 148.
- [2] STADLER PC, OSCHMANN A, KATRIN KF, et al. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Clinical Characteristics, Pathogenesis, and Management[J]. Dermatology, 2023, 239 (3): 328 - 333.
- [3] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制:中国专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1): 82 - 92.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 血管导管相关感染预防与控制指南[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(4): 387 - 388.
- [5] SATKOSKI J, SCHWARTZ RA. Acute generalized exanthematous impetigo (AGEP): A review and update[J]. J Am Acad Dermatol Magazine, 2015, 73(5): 843 - 848.
- [6] 何永萍, 汪盛. 急性泛发性发疹性脓疱病研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32(12): 1464 - 1468.
- [7] CREADORE A, DESAI S, ALLOO A, et al. Clinical Characteristics, Disease Course, and Outcomes of Patients with Acute Generalized Exanthematous Pustulosis in the US[J]. JAMA Dermatol, 2022, 158(2): 1 - 8.
- [8] MOREAU A, DOMPMARTIN A, CASTEL B, et al. Drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis with positive patch tests[J]. Int J Dermatol, 1995, 34(4): 263 - 266.
- [9] BRITSCHGI M, STEINER UC, SCHMID S, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis[J]. J Clin Invest, 2001, 107(11): 1433 - 1441.
- [10] 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.
- [11] GAMBINI D, SENA P, RAPONI F, et al. Systemic allergic dermatitis presenting as acute generalized exanthematous pustulosis due to betamethasone sodium phosphate[J]. Contact Der-