

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)16-0121-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.16.025



2例吸入用布地奈德混悬液致白细胞计数升高药学监护实践*

张青^{1,2}, 张松¹, 卢振¹, 王雨来^{1,2Δ}, 舒成仁¹, 江芮¹, 刘小典^{1,2}, 张如意¹

(1. 湖北省黄石市中心医院·湖北理工学院附属医院, 湖北 黄石 435000; 2. 武汉科技大学, 湖北 武汉 430000)

摘要:目的 探讨临床药师在临床安全使用吸入用布地奈德混悬液中的作用。方法 回顾医院收治的2例联用吸入用布地奈德混悬液、硫酸特布他林雾化吸入用溶液及吸入用乙酰半胱氨酸溶液后出现白细胞计数升高(以中性粒细胞绝对值升高为主)的老年患者的治疗经过。临床药师结合患者病情、用药史,并查询文献,认为该不良反应为布地奈德导致,且为该药新的不良反应,并经Naranjo评分(均为6分)证实两者“很可能相关”。故临床药师建议医师停用布地奈德。结果 医师采纳建议。停药后患者不良反应逐渐减轻,病情稳定后出院。结论 临床药师参与患者的临床用药治疗,有助于及时识别及处理药品不良反应,保障患者的用药安全。

关键词:吸入用布地奈德混悬液;白细胞计数升高;药品不良反应;药学监护

Pharmaceutical Care Practice of Two Patients with Elevated White Blood Cell Count Induced by Budesonide Suspension for Inhalation

ZHANG Qing^{1,2}, ZHANG Song¹, LU Zhen¹, WANG Yulai^{1,2}, SHU Chengren¹, JIANG Rui¹, LIU Xiaodian^{1,2}, ZHANG Ruyi¹

(1. Huangshi Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi, Hubei, China 435000; 2. Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China 430000)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the safe use of Budesonide Suspension for Inhalation. **Methods** The treatment processes of two elderly patients admitted to the hospital who experienced an increase in white blood cell count (mainly absolute neutrophil count) after the combined use of Budesonide Suspension for Inhalation, Terbutaline Sulfate Nebulized Inhalation Solution, and Acetylcysteine Solution for Inhalation were reviewed. Based on the patient's condition, medication history, and literature review, the clinical pharmacist believed that the adverse reaction was induced by Budesonide Suspension for Inhalation and was a new adverse reaction of the drug, then confirmed that the usage of Budesonide Suspension for Inhalation and the occurrence of the adverse reaction were "likely related" according to the Naranjo score (both patients obtained six points). Therefore, the clinical pharmacist suggested that physicians should stop using Budesonide Suspension for Inhalation. **Results** The physician adopted the suggestions. After discontinuing the medication, the patient's adverse reactions gradually reduced and the condition stabilized before being discharged. **Conclusion** It is helpful for the clinical pharmacists' participation in patients' clinical medication treatment to timely identify and handle adverse drug reactions, and ensure the safety of patients' medication.

Key words: Budesonide Suspension for Inhalation; leukocytosis; adverse drug reactions; pharmaceutical care

全身用糖皮质激素可对多个器官系统造成不良反应,其中最常见的是白细胞计数(WBC)升高,主要为中性粒细胞增多^[1]。吸入用布地奈德混悬液是目前临床常用的吸入用(局部)糖皮质激素,具有减轻气道的炎症和高反应以及缓解支气管痉挛等作用^[2],全身副作用较

少,国内外的药品说明书也没有对WBC影响的说明。然而,用药期间出现WBC升高时若不能及时鉴别原因,会影响临床药物治疗的及时性与准确性。鉴于此,本研究中回顾了临床药师参与2例使用吸入用布地奈德混悬液引起WBC升高(为新的药品不良反应)肺部感染患者

*基金项目:湖北省卫生健康委员会联合基金项目[WJ2019H181];湖北省黄石市中心医院科研基金[ZX2023Q10]。

第一作者:张青,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为抗感染药物临床药学,(电子信箱)490491423@qq.com。

Δ通信作者:王雨来,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为心血管专业临床药学,(电子信箱)452411085@qq.com。

[17] MAMDOH H, HASSANEIN KM, ELTOONY LF, et al. Clinical and Bacteriological Analyses of Biofilm - Forming Staphylococci Isolated from Diabetic Foot Ulcers [J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 1737 - 1750.

[18] 郭宇,魏莹,刘颖,等. 人工关节假体感染中表皮葡萄球菌的毒力及耐药基因研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(13): 1433 - 1437.

[19] ALLON M. Saving infected catheters: why and how [J]. Blood Purif, 2005, 23(1): 23 - 28.

[20] DOUTHIT C, GUDENKAUF B, HAMOOD A, et al. Effects of powdered rifampin and vancomycin solutions on biofilm production of staphylococcus aureus on orthopedic implants [J]. J Clin Orthop Trauma, 2020, 11: S113 - S117.

(收稿日期:2024-04-26;修回日期:2025-04-07)

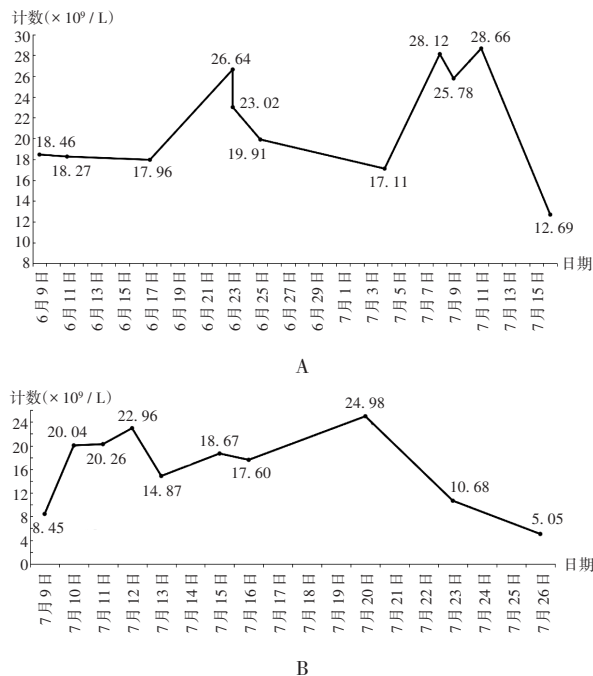
的药学监护经过,分析该药与WBC升高的相关性、药学监护措施及作用机制,旨在为临床早期识别该药品不良反应及促进安全合理用药提供参考。

1 临床资料

1.1 病例 1

患者,男,84岁,身高172 cm,体质量49 kg。因“发现失语、右侧肢体无力3小时余”于2024年6月9日收入神经内科重症监护室。患者2024年6月8日22时50分睡眠时出现失语、右侧肢体无力,活动障碍,急诊入院。患者患慢性阻塞性肺病(COPD)40余年,高血压病30余年(最高血压200/120 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa),冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)2年,对症口服相应药物,病情控制较好(血压稳定在125/75 mmHg左右)。体格检查示,体温(T)36.5℃,心率(HR)80次/min,呼吸频率(RR)19次/min,血压(BP)146/80 mmHg,血氧饱和度(SpO₂)92%。神经内科专科检查示,患者神志模糊,混合型失语,双眼球向左凝视,伸舌受限,左上肢肌力2级,左侧上、下肢可见自主活动,左侧肌张力可,左侧病理征阴性;右上肢屈曲、肌张力增高,右下肢肌力2级,右下肢肌张力减退,右侧巴氏征阳性;双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏。左侧病理征未引出。感觉系统及共济系统检查不合作。美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分23分。辅助检查,头颅CT提示左侧额颞顶叶及基底节区大面积梗死,脑桥及左侧丘脑梗死可能性大;胸部CT提示肺气肿,双肺多发肺大泡。心电图提示心房颤动,T波低平。实验室检查示,WBC 18.46×10⁹/L,中性粒细胞绝对值(ANC)16.72×10⁹/L。入院诊断:急性大面积脑梗死;高血压病3级(极高危);冠心病;心律失常;心房颤动;COPD。

入院后立即予以气管插管及介入取栓术,术后予以改善循环、监控血压、祛痰、抗感染及对症支持治疗。予以吸入用布地奈德混悬液1 mg、8 h 1次(q8 h)+硫酸特布他林雾化吸入用溶液5 mg、q8 h+吸入用乙酰半胱氨酸溶液0.3 g、q8 h氧气雾化吸入治疗。7月8日患者神经内科普通病房,呼之能睁眼、右侧肢体偏瘫,鼻饲饮食,一般情况可,T 36.5℃,HR 75次/分,RR 18次/分,BP 125/87 mmHg,WBC 28.12×10⁹/L,ANC 25.82×10⁹/L,降钙素原(PCT)0.42 μg/L,白细胞介素6(IL-6)27.63 pg/mL,请临床药师会诊。临床药师结合患者病情、用药史及文献报道,考虑布地奈德混悬液导致WBC升高,建议停用该药。临床医师采纳药师建议,于7月11日停用且后未再使用。停药第5天,患者WBC 12.69×10⁹/L,ANC 10.62×10⁹/L,较前显著下降。患者入院至此时WBC变化趋势见图1 A。7月25日,患者病情稳定,神志清,仍失语、右侧肢体偏瘫,无发热及抽搐,予以出院。



A. 病例 1 B. 病例 2
图1 患者WBC变化趋势

A Case one B. Case two

Fig. 1 Trend of WBC changes in patients

1.2 病例 2

患者,男,60岁,身高170 cm,体质量50 kg,因“头晕2 d余”于2024年7月8日收入老年病科。患者入院2 d前劳作后开始出现头晕,呈持续昏沉感,伴四肢乏力,活动受限,恶心、呕吐胃内容物数次,伴大汗。既往有高血压病史2年(最高血压160/90 mmHg),2型糖尿病病史2年,对症口服相应药物,血压控制较好,但血糖控制不佳(服用二甲双胍缓释片和阿卡波糖片)。有环丙沙星过敏史。体格检查示,T 36.7℃,HR 70次/min,RR 19次/min,BP 86/58 mmHg;神志清醒,颈软,皮肤、巩膜无黄染,双肺呼吸音粗,双下肺闻及湿罗音,左下肢可见静脉曲张。神经内科专科检查示四肢肌力4级,双侧病理征阴性。辅助检查,头颅CT未见明显异常,胸部CT提示双肺感染;实验室检查,血小板计数71×10⁹/L;凝血酶原时间14.2 s,凝血酶原活动度69.00%,凝血酶原时间国际标准化比值1.32,活化部分凝血活酶时间40.5 s,纤维蛋白原4.06 g/L;血糖20.70 mmol/L。入院诊断:头晕待查(可能为脑动脉供血不足或中暑);休克原因待查(可能为低血容量性休克或感染性休克);高血压病2级(极高危);2型糖尿病;血小板减少;心功能不全。

入院后予以护胃、改善循环、补液等对症治疗。7月9日19:50,患者畏冷、寒战,伴高热,T 40.3℃,因BP 58/33 mmHg,SpO₂ 78%,请重症医学科专家会诊后,立即转入重症医学科治疗。在重症医学科患者意识模糊,

反应淡漠,皮肤湿冷,血压低,SpO₂低(<80%),给予快速补液、开通中心静脉输液通道,应用去甲肾上腺素(48 μg/min维持)升血压药,无创机械通气辅助呼吸,经抢救,22:29,患者意识稍好转,BP 101/62 mmHg,SpO₂上升至94%,给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠3 g、q8 h静脉滴注抗感染。7月10日患者意识模糊,反应淡漠,对光反射迟钝,予高流量氧疗,呼吸急促,双肺闻及湿罗音,右肺大量湿罗音,T 37.3 °C,HR 98次/分,RR 38次/min,BP 177/75 mmHg,SpO₂ 89%,予吸入用布地奈德混悬液1 mg、q8 h+硫酸特布他林雾化吸入用溶液5 mg、q8 h+吸入用乙酰半胱氨酸溶液0.3 g、q8 h雾化吸入治疗,停用(2:00-8:00逐渐减量)升压药物,后续住院期间使用2种胰岛素控制血糖。7月11日23:00,患者呼吸困难,气道分泌物增多,SpO₂低(<80%),行气管插管术,呼吸机辅助呼吸,于7月12日停用布地奈德、特布他林、乙酰半胱氨酸,泵入尼卡地平注射液30 mg控制血压(后续按需使用)。用药前(7月9日)患者WBC 8.45×10⁹/L,ANC 8.09×10⁹/L,PCT 50.26 μg/L,用药后(7月12日)患者WBC 22.96×10⁹/L,ANC 21.02×10⁹/L,PCT 17.13 μg/L,停药后(7月16日)患者WBC 17.60×10⁹/L,ANC 15.67×10⁹/L,PCT 0.89 μg/L,有下降趋势。7月17日患者T 36.9 °C,呼吸机参数已明显下调,呼吸相对平稳,予脱机拔管,鼻导管吸氧,停用尼卡地平,予吸入用布地奈德混悬液1 mg、q8 h+硫酸特布他林雾化吸入用溶液5 mg、q8 h+吸入用乙酰半胱氨酸溶液0.3 g、q8 h雾化吸入治疗。7月19日患者神志清楚,鼻导管吸氧,呼吸相对平稳,体温正常,病情明显好转,转入老年病科继续治疗,后续未使用降压药,血压稳定在115/65 mmHg左右。

老年病科继续予前述三药联合雾化吸入治疗。7月20日患者WBC 24.98×10⁹/L,ANC 23.87×10⁹/L,PCT 0.55 μg/L,T正常,痰培养提示全耐药的肺炎克雷伯菌,7月22日请临床药师会诊,临床药师查阅文献资料,结合患者病情和治疗经过(如临床症状明显好转,T已连续正常5 d),考虑WBC升高(以ANC升高为主)与吸入用布地奈德混悬液关联性大,全耐药的肺炎克雷伯菌考虑为定植菌,建议停用吸入用布地奈德混悬液及抗菌药物。临床医师接受停药建议。停药第1天,患者血常规指标较前呈下降趋势,WBC 10.68×10⁹/L,ANC 9.37×10⁹/L,PCT 0.20 μg/L,停药第4天恢复正常(WBC 5.05×10⁹/L,ANC 4.29×10⁹/L,PCT 0.30 μg/L)。患者入院至此时WBC变化趋势见图1 B。停药第5天,患者纳差好转,无恶心呕吐,无畏寒发热等不适,予以出院。

2 讨论

2.1 不良反应关联性评价

笔者查阅MCDEX合理用药信息支持系统收录的国内外吸入用布地奈德混悬液药品说明书(共5个厂家,7个品规),均未记载WBC升高的不良反应。检索万方数据库、中国知网、维普、PubMed等数据库,有3篇文献报道该不良反应。1篇关于儿童使用布地奈德雾化吸入治疗小儿支气管肺炎后短期内WBC有升高,在停药3 d后研究组患儿WBC均恢复正常^[3]。1例高龄肺部感染患者使用布地奈德混悬液后,WBC升高,为新的药品不良反应^[4]。1例术后继发腹腔感染患者使用吸入用布地奈德混悬液出现WBC升高^[5]。根据Naranjo的评分标准(共10项)^[6]对2例患者使用吸入用布地奈德混悬液与WBC升高进行关联性分析。结果,2例患者均为第1,3项得1分,第2,5项得2分,其余项得0分,总分均为6分(“很可能有关”)。笔者分析2例患者出现的反应均为该药新的药品不良反应,已上报中国医院药物警戒系统。

2.2 超药品说明书用药及药学监护

吸入用布地奈德混悬液(AstraZeneca Pty Ltd公司)药品说明书适应证为哮喘的维持治疗和预防性治疗。目前临床存在超药品说明书使用吸入用布地奈德混悬液情况,如临床用于围术期气道并发症的管理^[7-9],用于治疗喉水肿(病因包括机械性损伤、放射性损伤、化学性损伤、烫伤、冷冻伤)^[10],用于治疗感染后咳嗽(PIC)^[11]以及雾化吸入布地奈德混悬液替代口服糖皮质激素治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)^[12]等,吸入用布地奈德混悬液超药品说明书用药有指南、专家共识或文献支持。本研究中2例患者均存在超药品说明书使用吸入用布地奈德混悬液,且用药疗程均较长(病例1更是长达33 d),需引起临床医师及药师的共同关注。2例患者均在临床症状明显好转的情况下WBC持续居高不下,故请临床药师会诊。临床药师基于患者病情和用药清单,积极查阅文献,综合分析,考虑为吸入用布地奈德混悬液新的药品不良反应,建议停药,临床医师均予以采纳,并取得良好效果。

2.3 作用机制

糖皮质激素因有强大的抗炎、抗休克及免疫调节作用,临床应用广泛。全身性糖皮质激素的应用可导致WBC升高,对此现象的解释涉及多种机制,包括中性粒细胞自骨髓的释放过程加强、细胞凋亡过程的延缓、中性粒细胞向组织的迁移减少,以及中性粒细胞从边缘池向循环池的转移^[13-15]。这些因素共同作用,导致外周血中的中性粒细胞数量增加,进而引起白细胞总数

上升。有研究中发现,吸入糖皮质激素能降低中性粒细胞表面黏附分子巨噬细胞分化抗原-1(Mac-1)及L-选择素(L-selectin)的表达,进而促进血液中ANC增加,导致WBC上升^[16]。此作用机制与全身性糖皮质激素给药后的观察结果存在相似之处。WBC升高多在用药后3~7 d出现,停药后数日可恢复正常水平(受个体差异及用药剂量影响)。对于长期使用糖皮质激素特别是长期卧床的老年患者及免疫功能低下人群(如儿童),使用糖皮质激素后更易出现WBC变化。无论静脉给药、口服给药还是雾化吸入给药,均有糖皮质激素导致血液中WBC升高的案例报道^[17]。王钧等^[18]研究发现,WBC可随糖皮质激素的使用而升高,故WBC不能作为糖皮质激素使用后评估细菌感染的指标,而PCT不受全身应用糖皮质激素的影响,可判断是否合并细菌感染,对于病情评估、疗效判断及指导临床抗菌药物的合理使用具有重要意义。本研究中2例患者使用吸入用布地奈德混悬液期间WBC明显升高,但T正常,PCT基本正常,在抗感染治疗后,患者症状明显好转,停用吸入用布地奈德混悬液后,WBC显著下降,结合文献资料和Naranjo量表评分综合考虑,认为WBC升高与吸入用布地奈德混悬液的使用有关。

2.4 小结

吸入用布地奈德混悬液在围术期气道管理、呼吸道感染等呼吸系统疾病中应用广泛,但其导致的WBC升高的案例鲜有报道^[4-5],可查到的药品说明书中也未注明。本研究中2个案例中,临床药师积极查阅文献资料,结合药学专业所长,积极帮助临床医师识别该药新的罕见不良反应,协助临床医师优化治疗方案,保障了患者的用药安全。另外,吸入用布地奈德混悬液超药品说明书用药情况普遍,而该药引起的WBC升高(以ANC升高为主)为该药新的不良反应,可能让临床误以为感染未控制,进而联用或升级使用抗菌药物,导致不合理使用抗菌药物及加剧微生物耐药的现象,该情况值得相关机构重视与关注。

参考文献

[1] 中华医学会内分泌学分会,中国内分泌代谢病专科联盟,糖皮质激素类药物临床应用指导原则(2023版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2023,39(4):289-296.
[2] 中华医学会临床药学分会,中国医药教育协会药事管理专业委员会,临床合理用药专业委员会. 雾化吸入疗法合理用药专家共识(2024版)[J]. 医药导报,2024,43(9):1355-1368.
[3] 莫思火. 布地奈德雾化吸入对支气管肺炎患儿白细胞的影响[J]. 母婴世界,2019(14):118.
[4] 李晓娟,郑勇,周天旭,等. 1例吸入用布地奈德混悬液致白细胞升高的药学监护[J]. 医药导报,2022,41(8):1213-1216.
[5] 王哲,褚燕琦,贺少龙,等. 吸入用布地奈德混悬液致腹

腔感染患者白细胞升高一例[J]. 临床药物治疗杂志,2024,22(7):87-89.

- [6] 陈静静,钱佩佩,曹凯,等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. 中国药事,2020,34(8):988-992.
[7] ABBASI S, MORADI S, TALAKOUB R, et al. Effect of nebulized budesonide in preventing postextubation complications in critically patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Adv Biomed Res, 2014, 3:182.
[8] KURIYAMA A, UMAKOSHI N, SUN R. Prophylactic Corticosteroids for Prevention of Postextubation Stridor and Reintubation in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Chest,2017,151(5):1002-1010.
[9] 广东省药学会. 围手术期糖皮质激素医-药专家共识[J]. 今日药学,2021,31(10):721-731.
[10] 徐文,董频,谷庆隆,等. 雾化吸入在咽喉科疾病药物治疗中应用专家共识[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2019,26(5):231-238.
[11] 中国医师协会急诊医师分会,中国人民解放军急救医学专业委员会,北京急诊医学学会,等. 雾化吸入疗法急诊临床应用专家共识(2018)[J]. 中国急救医学,2018,38(7):565-574.
[12] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(2023年修订版)[J]. 国际呼吸杂志,2023,43(2):132-149.
[13] NAKAGAWA M, TERASHIMA T, DYACHKOVA Y, et al. Glucocorticoid-induced granulocytosis: contribution of marrow release and demargination of intravascular granulocytes[J]. Circulation,1998,98(21):2307-2313.
[14] CROCKARD AD, BOYLAN MT, DROOGAN AG, et al. Methylprednisolone-induced neutrophil leukocytosis-down-modulation of neutrophil L-selectin and Mac-1 expression and induction of granulocyte-colony stimulating factor[J]. Int J Clin Lab Res,1998,28(2):110-115.
[15] LILES WC, DALE DC, KLEBANOFF SJ. Glucocorticoids inhibit apoptosis of human neutrophils[J]. Blood,1995,86(8):3181-3188.
[16] PASTERNAK Y, YARDEN-BILAVSKY H, KODMAN Y, et al. Inhaled corticosteroids increase blood neutrophil count by decreasing the expression of neutrophil adhesion molecules Mac-1 and L-selectin[J]. Am J Emerg Med,2016,34(10):1977-1981.
[17] 翁梅琳,杜冬萍,徐永明,等. 疼痛治疗中糖皮质激素对外周血白细胞、血糖和血压的影响[J]. 复旦学报(医学版),2014,41(4):516-521.
[18] 王钧,任瑞华,何红彦,等. PCT、CRP与应用激素后白细胞升高的关系[J]. 国际呼吸杂志,2016,36(18):1390-1393.

(收稿日期:2024-10-24;修回日期:2025-04-13)