

1 例替加环素致皮疹伴嗜酸粒细胞增多报道

李潇^{1,2}, 褚燕琦^{1*}

(1. 首都医科大学宣武医院 药学部, 北京 100053; 2. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 药剂科, 北京 100142)

【摘要】 1例59岁男性因腹主动脉支架植入和右肾动脉支架植入术后肺部感染, 根据病原学回报结果给予替加环素(首次剂量100 mg, 随后50 mg, 每12小时1次, 静脉滴注)抗感染治疗。用药第8天, 患者双下肢出现散在大小不等红色斑疹, 界限欠清楚, 形态欠规则, 表面光滑干燥, 局部融合成片, 压之褪色。次日皮疹较前明显加重, 范围扩大遍及全身, 无破溃。自应用替加环素至皮疹发生, 患者嗜酸性粒细胞计数始终高于正常值, 波动在 $1.03 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 至 $1.27 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 之间。对其用药进行梳理分析, 考虑替加环素引起的过敏反应, 遂予以停用替加环素并进行抗过敏治疗。随后患者皮疹明显减轻至痊愈, 同时嗜酸性粒细胞逐渐下降恢复至正常。因此, 临床应用替加环素时应高度警惕皮疹的发生, 确保安全用药。

【关键词】 替加环素; 皮疹; 嗜酸性粒细胞增多

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)11-0090-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.11.021

A case skin rash with eosinophilia caused by tigecycline

LI Xiao^{1,2}, CHU Yan-qi^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Department of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

【Abstract】 Based on result of pathogenic detection, a 59-year-old male patient was prescribed tigecycline (100 mg for the first time, then 50 mg for every 12 hours, ivgtt) for lung infection after abdominal aortic implantation and right renal artery stent implantation. On the 8th day, varying sizes of red flat rashes with unclear boundary and irregularly shape showed on both lower extremities. The surface of them was smooth and dry, some parts appear confluent and could be fade if the pressure putted on. The rash was significantly worse than before on the next day, and the skin spread all over the body without rupture. The eosinophil count was beyond the normal as ranging from $1.03 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ to $1.27 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ since tigecycline administration. Based on the medication evaluation, tigecycline was suspected as the reason of allergic response. The patient's rash gradually improved to recovery after tigecycline was withdrawn and anti-allergic treatment was taken. Meanwhile, the eosinophil count decreased to a normal level. Hence more attention should be paid to skin rash induced by tigecycline for ensuring the safety drug use in practice.

【Key words】 tigecycline; rash; eosinophilia

1 病例介绍

患者, 男, 59岁, 因双下肢间歇性跛行2年, 加重伴足部疼痛7个月于2018年4月12日入院, 诊断为下肢动脉粥样硬化闭塞症、高血压Ⅲ级、2型糖尿病及肾功能不全。入院第7天, 在全身麻醉下行腹主动脉支架植入和右肾动脉支架植入术。术后患者因慢性肾功能不全合并急性肾损伤以及急性

呼吸窘迫综合征, 先后分别行连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)和气管插管机械通气治疗。同时患者术后间断出现体温升高伴白细胞(white blood cell, WBC)计数及中性粒细胞百分比(neutrophilic granulocyte percentage, NEUT%)升高(4月21日WBC: $11.12 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NEUT%: 74.2%; 4月26日WBC: $14.54 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,

【收稿日期】 2019-03-22

【作者简介】 李潇, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)83198685; E-mail: lixiao19881030@126.com

【通信作者】 *褚燕琦, 女, 副主任药师、副教授; 研究方向: 合理用药、临床药学及重症药学; Tel: (010)83922154; E-mail: yanqi0545@sina.com

NEUT%: 81.7%; 5月5日 WBC: $10.30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NEUT%: 69.8%; 5月13日 WBC: $12.44 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NEUT%: 70.0%)。临床结合细菌培养结果多次调整抗生素治疗,头孢哌酮舒巴坦钠(1.5 g, 每8小时1次,静脉滴注,4月21日—26日),替考拉宁(400 mg, 每日1次,静脉滴注,4月23日—26日; 200 mg, 每日1次,静脉滴注,5月5日—10日),美罗培南(1 g, 每8小时1次,静脉滴注,4月26日至5月9日),利奈唑胺(600 mg, 每12小时1次,静脉滴注,4月27日至5月5日),磺胺甲噁唑/甲氧苄啶(2片, 每12小时1次,口服,4月30日至5月13日)。

5月9日术后第21天,患者痰和分泌物细菌培养均回报嗜麦芽窄食单胞菌(++++)和肺炎克雷伯菌(+++),药物敏感试验结果显示肺炎克雷伯菌为ELBS阴性的多重耐药菌,对三、四代头孢菌素和碳青霉烯类抗菌素均耐药,仅对阿米卡星、妥布霉素、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶及替加环素敏感。5月10日患者再次出现WBC及NEUT%升高(WBC: $13.02 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NEUT%: 72.5%),考虑肺部感染且现用抗菌药物对感染控制不佳,遂根据5月9日病原学及药物敏感试验结果调整抗生素,停用替考拉宁和美罗培南换用替加环素(首次剂量100 mg, 随后50 mg, 每12小时1次,静脉滴注)联合磺胺甲噁唑/甲氧苄啶抗感染治疗,调整抗生素后患者WBC计数和NEUT%略有下降(5月12日 WBC: $12.17 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NEUT%: 64.2%),3 d后减停磺胺甲噁唑/甲氧苄啶,单用替加环素(商品名:泽坦;生产厂家:江苏豪森药业集团有限公司;批准文号: H20123394;规格: 50 mg)抗感染治疗。应用替加环素次日起,患者嗜酸性粒细胞较前明显升高,始终高于正常值(5月10日: $1.10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 5月11日: $1.26 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 5月12日: $1.27 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 5月13日: $1.27 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 5月14日: $1.13 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 5月15日: $1.03 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 5月16日: $1.16 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 5月17日: $1.13 \times 10^9 \cdot L^{-1}$)。

5月18日,应用替加环素第8天,患者嗜酸性粒细胞较前略降低($0.79 \times 10^9 \cdot L^{-1}$),但仍高于正常值,同时患者双下肢出现散在大小不等红色斑疹,界限欠清楚,形态欠规则,表面光滑干燥,局部融合成片,压之褪色。5月19日,患者皮疹较前明显加重,范围扩大遍及全身,无破溃,嗜酸性粒细胞

计数进一步升高($1.14 \times 10^9 \cdot L^{-1}$),考虑药物导致的过敏反应。临床药师对其用药进行分析,患者近日常无新开药品,现用药品中替加环素或人血白蛋白可能性大。鉴于该患者之前曾多次应用人血白蛋白,且查阅记录显示批次相同,所以替加环素引起的皮疹伴嗜酸性粒细胞增多可能性大。遂停用替加环素,同时予以西替利嗪10 mg 每晚1次,炉甘石洗剂(用前摇匀,适量涂于患处,每日3次)外用抗过敏治疗。停用替加环素次日,患者皮疹较前明显减轻。5月22日(停用替加环素第3天)患者皮疹痊愈,嗜酸性粒细胞逐渐下降恢复至正常(5月22日: $0.18 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 5月23日: $0.15 \times 10^9 \cdot L^{-1}$)。

2 讨论

本例患者因术后肺部感染,根据药物敏感试验结果给予替加环素抗感染治疗。在此之前,患者曾分别使用过头孢菌素类、碳青霉烯类、糖肽类、噻唑烷酮类、磺胺类抗生素以及人血白蛋白,均未出现皮疹和嗜酸性粒细胞明显升高。而应用替加环素次日,患者即出现嗜酸性粒细胞较前明显升高,且数天持续高于正常值。用药第8天,患者双下肢出现散在大小不等红色斑疹,次日发展为全身严重皮疹,范围扩大遍及全身。停用替加环素予以对症处理后,患者皮疹明显减轻至痊愈,同时嗜酸性粒细胞经过3 d逐渐下降恢复至正常。根据诺氏(Naranjo's)评估量表^[1],分析本例皮疹伴嗜酸性粒细胞增多可能与替加环素有关(总分值4分)。

替加环素为首个用于临床的甘氨酸四环素类超广谱抗生素,其对多种泛耐药致病菌保持较高活性。临床主要用于治疗复杂的腹腔感染和皮肤软组织感染,近年来也被用于社区获得性肺炎^[2-3]。目前国内文献报道的替加环素不良反应以消化系统发生频率最高(约占报道的50%),临床表现常为恶心、呕吐、严重腹泻和急性胰腺炎;血液和淋巴系统次之(约占报道的40%),表现为血小板减少,凝血功能障碍;其他不良反应类型还包括二重感染,肝功能损害(肝脏衰竭,血清丙氨酸氨基转移酶、胆红素、碱性磷酸酶、门冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰基转移酶等水平的升高),肾功能损害(肌酐、尿素增高)以及史-约综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)等^[4-6]。

关于皮肤及其附属结构的不良反应,替加环素

的说明书只对皮疹进行了描述。以替加环素、皮疹和药疹等为关键字,在万方数据库、维普中文科技期刊数据库、中国知网(CNKI)检索1997年6月至2018年6月替加环素相关不良反应的文献,并以tigecycline、rash等为检索词在PubMed进行上述检索,相关文献目前报道也较少,经排除符合标准的文献3篇(国外1篇,国内2篇)。Kaori等^[7]曾报道1例替加环素导致的SJS。孙薇等^[8]报道了1例患者应用头孢哌酮钠/舒巴坦钠、替加环素联合氟康唑抗感染时出现重症药疹,相关性分析认为替加环素导致可能性大。本例患者皮疹出现在用药第8天,与孙薇等^[8]报道的出现药疹的时间相近(用药后第7天),且皮疹形态相似,但本例患者皮疹范围更广,未出现水泡和皮肤破溃及黏膜脱落等严重症状。

嗜酸性粒细胞具有杀伤细菌、寄生虫的功能,也是免疫反应和过敏反应过程中极为重要的细胞,正常生理条件下不进入皮肤。但过敏、感染、肿瘤以及药物等多种因素均可通过增加嗜酸粒细胞的产生、募集及存活使其增殖、浸润各种组织,因此嗜酸性粒细胞升高、浸润广泛发生于多种皮肤病^[9-10]。有报道约有37%的嗜酸粒细胞增多的患者会出现皮肤症状^[11],表现形式为荨麻疹、血管性水肿或红斑丘疹及结节,亦可表现为多形红斑、斑块、水疱、坏疽、溃疡、紫癜及苔藓样变等。药疹是常见皮肤病之一,尽管其类型和组织病理复杂,但皮肤中嗜酸粒细胞浸润是其显著特征^[12]。

本例的特点是患者应用替加环素次日起出现明显的嗜酸性粒细胞升高,随后伴随皮疹的出现。停药后,皮疹消失的同时嗜酸性粒细胞逐渐恢复正常。目前已知引起嗜酸性粒细胞升高的原因很多,其中药物是确切原因之一,多认为致敏药物作为半抗原进入体内可能与某些蛋白结合形成完全抗原,首先使淋巴细胞致敏,从而激活嗜酸粒细胞。嗜酸粒细胞通过释放颗粒蛋白、脂类介质及细胞因子来完成炎症反应调节、细胞毒等生物学功能,并在皮肤炎症过程起作用^[13]。可引起嗜酸性粒细胞升高的药物包括磺胺类、青霉素、呋喃妥因、胍苯达嗪及氯磺丙脲等^[14]。嗜酸性粒细胞升高同时伴或不伴药物过敏症状^[13-16],而这一指标往往容易被临床所忽视而失去尽早发现药物不良反应的时机。因此,临床使用替加环素过程

中应密切观察患者各项指标,特别是重症患者、高龄体弱者、肝肾功能不全、合并用药较多者等,警惕各种不良反应的发生。

【参考文献】

- [1] 郑飞跃,吴燕饶,跃峰,等. 诺氏(Naranjo's)评估评价中的作用量表在药物不良反应及实例分析[J]. 中国药理学杂志, 2012,47(8):650-652.
- [2] Cunha B A, Baron J, Cunha C B. Monotherapy with high-dose once-daily tigecycline is highly effective against acinetobacter baumannii and other multidrug-resistant (MDR) gram-negative bacilli (GNB) [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018,52(1):119-120.
- [3] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012,92(2):76-85.
- [4] 刘晓东,谢思宁,营凌燕,等. 替加环素不良反应的文献计量分析[J]. 中国新药杂志, 2017,26(19):2364-2368.
- [5] Kaewpoowat Q, Ostrosky-Zeichner L. Tigecycline: a critical safety review[J]. Expert Opin Drug Saf. 2015,14(2):335-342.
- [6] 于雯,隋杰,李成建. 替加环素不良反应文献概述[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2018,24(1):45-46.
- [7] Kaori K, Toshiyuki S, Akiko T, et al. Adverse event profile of tigecycline: data mining of the public version of the U. S. Food and Drug Administration adverse event reporting system[J]. Biol Pharm Bull, 2012,35(6):967-970.
- [8] 孙薇,文仲光. 替加环素致重症药疹1例[J]. 临床肺科杂志, 2015,20(1):187-188.
- [9] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017,38(7):561-565.
- [10] 邓小蓉,钟华,宋志强,等. 伴嗜酸粒细胞增多的皮肤病[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2013,7(1):79-83.
- [11] Ogbogu P U, Bochner B S, Butterfield J H, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009,124(6):1319-1325.
- [12] Moossavi M, Mehregan D R. Wells' syndrome: a clinical and histopathologic review of seven cases[J]. Int J Dermatol, 2003,42(1):62-67.
- [13] 曾跃平,王宝玺. 嗜酸粒细胞与其相关皮肤病研究进展[J]. 国际皮肤性病学期刊, 2008,34(6):399-401.
- [14] 褚燕琦,王玮. 亚胺培南西司他丁钠与盐酸万古霉素联用致嗜酸粒细胞增多伴皮疹[J]. 药物不良反应杂志, 2013,15(2):104-105.
- [15] 徐蜀远,季晓丽,马艳秀. 药源性嗜酸粒细胞增多症[J]. 世界临床药物, 2001,22(5):306-309.
- [16] Aplyn M. Rash, organ dysfunction, and eosinophiles; it is a DRESS [J]. Intensive Care Med, 2013,39(9):1666-1667.

(本文编辑:任洁)