

万古霉素致迟发性红人综合征一例

张友平 唐洲平 李永胜

【摘要】 万古霉素相关性红人综合征(RMS)是由万古霉素直接刺激肥大细胞释放组胺引发。该文报道 1 例万古霉素相关 RMS 年轻患者, 其为严重脑外伤并耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染者, 在快速静脉注射万古霉素(每 12 h 注射 1.0 g 万古霉素+生理盐水 100 ml, 于 30 min 内滴完)1 d 后出现迟发性 RMS, 表现为高热 40℃、呼吸急促、颜面及全身潮红、多发皮疹及红斑, 停用万古霉素, 改用亚胺培南西司他丁钠+替加环素+氟康唑并加用人免疫球蛋白及连续性血液净化治疗后, 其 RMS 症状逐渐得到改善, 最后痊愈出院。迟发性 RMS 如果诊治不及时可能严重危及患者生命, 应予以重视。

【关键词】 万古霉素; 红人综合征, 迟发性; 免疫球蛋白; 血液净化

Vancomycin-induced delayed red man syndrome: a case report Zhang Youping, Tang Zhouping, Li Yongsheng. Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author, Li Yongsheng, E-mail: ysl@tjh.tjmu.edu.cn

【Abstract】 The vancomycin-induced red man syndrome (RMS) is caused by the histamine released from the mastocyte under direct vancomycin stimulation. In this paper, we reported one young patient diagnosed with vancomycin-induced RMS. The patient suffered from severe brain trauma and was infected with methicillin resistant staphylococcus aureus. At 1 d after rapid intravenous injection of vancomycin (1.0 g vancomycin plus 100 ml physiological saline every 12 h, each injection was completed within 30 min), the patient presented with delayed RMS, manifested as high fever of 40℃, tachypnea, facial and systemic blushing, multiple rash and erythema. Intravenous injection of vancomycin was discontinued and replaced by imipenem/cilastatin sodium + tigecycline + fluconazol combined with human immune globulin and continuous blood purification therapy (CRRT). Relevant RMS symptoms were gradually mitigated and the patient was eventually discharged. If delayed RMS is not diagnosed or treated timely, it would probably lead to severe and even fatal consequences. Consequently, intensive attention should be paid to the early diagnosis and treatment of delayed RMS.

【Key words】 Vancomycin; Red man syndrome, delayed; Immuno globulin; Blood purification

万古霉素是糖肽类抗菌药物, 通过与细胞壁前体肽聚糖结合, 阻断细胞壁的合成而杀灭细菌, 用于严重革兰阳性菌特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染患者的治疗。万古霉素除具有肾毒性、耳毒性外, 还可诱发多发斑丘疹样红斑、高热、呼吸急促等症状, 即红人综合征(RMS), 若识别和处理不当可能导致严重后果。笔者对 1 例 RMS 患者的资料进行了分析, 并对相关文献进行了复习, 以助同行们加深对万古霉素相关性 RMS 的认识。

病例资料

一、病史及相关检查

患者男, 24 岁, 因“颅脑外伤术后 1 个月, 高热 9 d”于 2016 年 4 月 4 日入院, 患者 1 个月前因头部摔伤致额颞顶枕部硬膜下血肿、脑挫伤、蛛网膜下隙出血后出现昏迷, 当日在当地医院于全身麻醉下行右侧额颞顶外伤大骨瓣开颅血肿清除术。术后予哌拉西林他唑巴坦钠抗感染及对症支持治疗。3 月 25 日起患者反复出现寒战、高热, 体温最高达 41℃, 3 月 31 日血常规示白细胞 22.19 ×

$10^9/L$ 、中性粒细胞 $18.78 \times 10^9/L$ 、嗜酸性粒细胞 $0.8 \times 10^9/L$ ，其余项目均正常；CRP 38.4 mg/L；降钙素原 3.75 ng/ml；胸部 X 线片提示双肺感染；痰培养可见革兰阳性菌棒状杆菌及白色念珠菌。遂调整抗生素为亚胺培南西司他丁钠 + 氟康唑，但患者仍有发热，最高达 38.5°C 。4 月 2 日痰涂片见革兰阳性球菌，脑脊液检查无异常，加用万古霉素，用量为 1.0 g + 生理盐水 100 ml，12 h 静脉滴注 1 次，每次 30 min 内滴完。1 d 后患者出现高热达 40°C ，呼吸急促，颜面及全身潮红，多发皮疹、红斑。为进一步诊治于 4 月 4 日转入我院。入院时患者昏睡(格拉斯哥昏迷评分 9 分)，予气管切开鼻

导管吸氧，当时体温 40°C ，呼吸 37 次/分，脉搏 173 次/分，血压 97/42 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)，伴有寒战，全身斑丘疹样红斑，以颜面、颈部、双上臂、上身及双侧大腿上部为主，边界清楚，压之不退色，严重区连接成群(图 1)。浅表淋巴结无肿大，双肺多发散在湿啰音，心音无明显异常，心律整齐，未闻及明显杂音。腹软，肝、脾未触及，双下肢无水肿，左上肢屈曲、四肢肌张力高，左侧肢体肌力 0 级，右侧肢体可活动。双侧病理征阳性。血常规示白细胞 $53.95 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $51.74 \times 10^9/L$ ，其余项目正常。

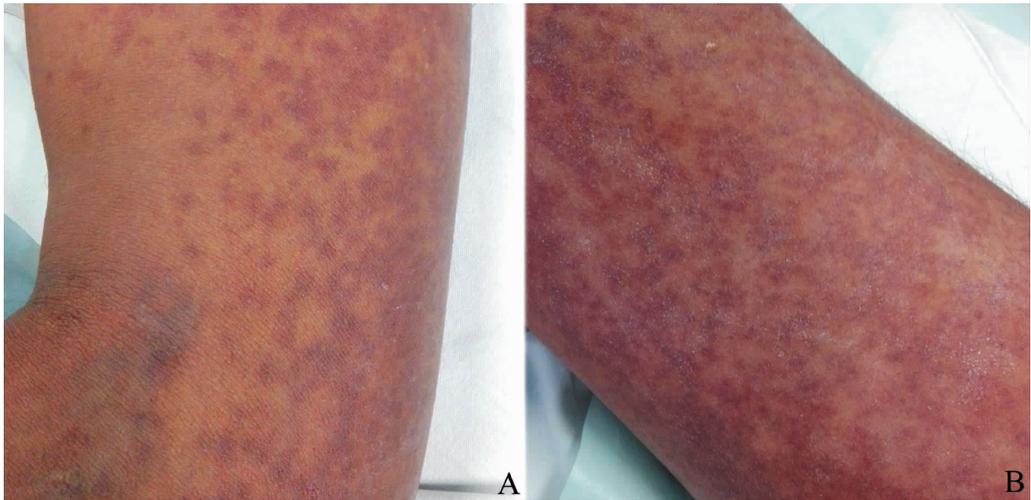


图 1 一例 RMS 患者皮肤斑丘疹样红斑图

A: 患者手臂; B: 患者大腿

二、治疗及转归

考虑患者可能为药物过敏所致的皮肤病变，遂停用万古霉素，改用亚胺培南西司他丁钠 + 替加环素 + 氟康唑抗感染，加用氯苯吡胺(扑尔敏)、葡萄糖酸钙、维生素 C，并予甲强龙(40 mg、每日 2 次、用 3 d)。入院第 2 日，患者全身斑丘疹样红斑颜色逐渐加深呈暗红色，体温最高达 40.5°C ，皮肤科会诊考虑可能为药物性毒性红斑，结合病史，考虑可能为万古霉素相关性 RMS，遂于入院第 3 日起加用人免疫球蛋白(20 g、每日 1 次、用 3 d)及连续性血液净化(CBP)，经治疗后，患者体温逐渐下降，波动于 $37.0 \sim 38.3^\circ\text{C}$ ，复查血常规示白细胞 $11.76 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $8.58 \times 10^9/L$ ，降钙素原 6.42 ng/ml。此后 2 次痰培养及 1 次血培养均可见 MRSA(对替加环素敏感)。继续间断使用 CBP 治疗，无调整抗生素，患者体温波动于 $36.0 \sim 38.3^\circ\text{C}$ 。入院后第 5 日，患者前胸红疹开始消退，颜面及四肢皮疹颜色局限性变淡，腋下少许皮

肤浅表破溃(未达真皮)。入院后第 8 日，患者全身斑丘疹明显消退，第 10 日全身红斑样皮损完全消退，病情好转出院。出院后 3 个月随访，患者情况稳定，无再发 RMS。

讨 论

万古霉素是临床中应用较多的一种糖肽类抗菌药物，适用于 MRSA 所致的严重感染。万古霉素可引起 2 种超敏反应，分别是过敏反应和万古霉素相关性 RMS^[1]。过敏反应为经 IgE 和补体系统导致组胺释放产生的系统性免疫反应^[2]。RMS 则是一种非免疫性的、剂量相关的组胺介导的超敏反应，即不经过免疫系统，由万古霉素直接刺激肥大细胞释放组胺引发病状^[3-4]。两者有时难以区分，鉴别甚为困难^[1]。RMS 主要表现为：以脸、颈、躯干上部斑丘疹样红斑为特征，还可出现寒战、高热、瘙痒、头晕、口周麻刺感等，甚至可有血管性水肿、胸痛、低血压或是呼吸困难^[5-6]。多于万古

霉素输注过程中或输注完毕时出现,也有输注后数日出现迟发性 RMS^[7-8]。关于 RMS 有 2 个方面值得关注:①RMS 发生率文献报道差异较大,但临床及研究均提示健康志愿者 RMS 发生率远高于患者,患者为 3.7%~47%,健康志愿者 30%~90%^[1,5,9]。②迟发性 RMS 的发生与万古霉素直接刺激导致组胺释放假说似乎存在矛盾。究其原因,RMS 的发生不仅与万古霉素相关,也受细菌尤其是金黄色葡萄球菌感染的影响。细菌感染消耗内源性组胺,待感染控制,内源性组胺恢复后万古霉素才能刺激组胺释放导致症状的出现,这就解释了迟发性 RMS 的发生,也解释了健康志愿者 RMS 发病率高于患者的原因^[8]。一旦出现 RMS,应立即停药,同时予抗过敏治疗,如 H1 受体阻滞剂、糖皮质激素、葡萄糖酸钙等^[1,5,10-11]。有报道显示预先予抗组胺药物可有效减少万古霉素相关性 RMS 的发生^[8]。

本例为严重颅脑损伤后并发脓毒血症患者,快速输注万古霉素 1 d 后出现脸、颈、躯干及四肢明显多发斑丘疹样红斑,伴高热、寒战、呼吸急促。诊断主要从以下几方面考虑:①病毒等感染所致的毒性红斑;②万古霉素过敏致重症多形红斑、中毒性表皮坏死松解症等;③RMS。该病例的特点为使用万古霉素 1 d 后出现全身多发斑丘疹样红斑而非靶形红斑(也叫虹膜样红斑)、皮肤少量破溃脱皮且未达真皮;万古霉素输注时间明显过短,停用万古霉素给予抗过敏及 CBP 治疗后症状明显好转,综合考虑最后诊断为万古霉素相关性迟发性 RMS。不考虑万古霉素所致过敏反应的原因为:①过敏反应多于输注过程中发生,而少见于用药后 1 d 出现;②过敏多先有致敏过程,再次输注时才发生;③万古霉素所致过敏反应的发生率极低^[1-2]。

治疗上,诊断为万古霉素相关的迟发性 RMS 后,考虑患者全身皮肤多发斑丘疹样红斑,呼吸困难,给予常规抗过敏治疗后红斑症状继续加重,遂加用人免疫球蛋白及 CBP 治疗,其后症状逐渐缓解。人免疫球蛋白及 CBP 治疗 RMS 有效,我们推测与人免疫球蛋白能增强机体抗感染和免疫调节功能,CBP 能清除炎症介质并改善人体内环境有关。

万古霉素相关性 RMS 自 1959 年首次被报道后,国内外陆续有相关文献报道,国内关于万古霉素相关性 RMS 的报道约 20 余例,去甲万古霉素也有类似报道^[10,12]。多数 RMS 患者的症状为轻至中

度,经停药及相关治疗后症状即得到改善,而本例 RMS 的症状严重,伴呼吸困难,经积极治疗最终病情好转出院,本例的诊治过程给我们的启示是:①使用万古霉素时应注意输注速度和剂量,注意预防其相关性 RMS 的发生。每克药物至少加入 200 ml 溶解液中静脉滴注,滴注时间不少于 1 h;②严重细菌感染患者要注意迟发性 RMS 的发生,其 RMS 症状更难预料和控制,甚至可能是致命的;③除了常规抗过敏、糖皮质激素等治疗外,严重病例可以试用人免疫球蛋白及 CBP 等治疗^[10]。

参 考 文 献

- [1] Wazny LD, Daghigh B. Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity. *Ann Pharmacother*, 2001, 35 (11): 1458-1464.
- [2] Bochner BS, Lichtenstein LM. Anaphylaxis. *N Engl J Med*, 1991, 324 (25): 1785-1790.
- [3] deShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA*, 1997, 278 (22): 1895-1906.
- [4] Korman TM, Turnidge JD, Grayson ML. Risk factors for adverse cutaneous reactions associated with intravenous vancomycin. *J Antimicrob Chemother*, 1997, 39 (3): 371-381.
- [5] Sivagnanam S, Deleu D. Red man syndrome. *Crit Care*, 2003, 7 (2): 119-120.
- [6] Anne S, Middleton E, Reisman RE. Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization. *Ann Allergy*, 1994, 73 (5): 402-404.
- [7] Wilson AP. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents*, 1998, 10 (2): 143-152.
- [8] Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med*, 1999, 27 (9): 1732-1737.
- [9] Healy DP, Sahai JV, Fuller SH, Polk RE. Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome": comparison of 1- and 2-hour infusions. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34 (4): 550-554.
- [10] 董艺宁. 20 例万古霉素致红人综合征国内文献分析. *中国医院药学杂志*, 2015, (16): 1509-1511.
- [11] 谢晓慧, 刘法永. 万古霉素与红人综合征. *药物不良反应杂志*, 2000, 12 (2): 76-80.
- [12] Rothenberg HJ. Anaphylactoid reaction to vancomycin. *J Am Med Assoc*, 1959, 171: 1101-1102.
- [13] 岳云霄. 去甲万古霉素静脉滴注致红颈综合征 1 例. *新医学*, 2010, 41 (12): 835.

(收稿日期: 2017-08-21)

(本文编辑: 洪悦民)