

· 实践与交流 ·

1例既往万古霉素假性过敏患者骨髓炎术后复发的药学监护



罗伟伟, 金建峰, 杨 琼, 郑盼盼, 周靓昉, 钟丹妮

宁波市第六医院药学部 (浙江宁波 315100)

【摘要】 1例既往使用万古霉素治疗后出现皮疹的骨髓炎患者复发入院, 拟行“硫酸钙-万古霉素植入术”。该患者既往皮疹, 经临床药师鉴别为红人综合征(RMS)而非真性药物过敏反应。同时针对既往发生RMS的患者能否行“硫酸钙-万古霉素植入术”, 临床药师进行文献分析, 建议可在密切监护下继续进行手术。患者术后未出现RMS及过敏反应, 且病情好转。本文临床药师从RMS、速发型过敏反应的鉴别入手, 同时对万古霉素局部使用与RMS的发生风险进行文献复习, 对后续治疗方案提出建议, 为临床安全用药及类似疾病的治疗提供参考。

【关键词】 万古霉素; 假性过敏; 红人综合征; 临床药师; 骨髓炎

Pharmaceutical care of postoperative recurrence of osteomyelitis in a patient with previous vancomycin pseudoallergy

LUO Weiwei, JIN Jianfeng, YANG Qiong, ZHENG Panpan, ZHOU Liangfang, ZHONG Danni

Department of Pharmacy, Ningbo No. 6 Hospital, Ningbo 315100, Zhejiang Province, China

Corresponding author: LUO Weiwei, Email: scalekye@sina.com

【Abstract】 A patient with osteomyelitis who developed a rash after previous treatment with vancomycin was admitted to the hospital due to a recurrence of osteomyelitis. After admission, the orthopedic doctor intended to perform a "calcium sulfate vancomycin implantation surgery" on him. Clinical pharmacist identified the patient's previous rash reaction as red man syndrome (RMS) rather than genuine drug allergy. At the same time, in response to the clinical doubt of whether patients with previous RMS can undergo "calcium sulfate vancomycin implantation surgery", clinical pharmacists reviewed and analyzed the literature, and suggested that the surgery can continue under close monitoring. The patient did not experience RMS or allergic reactions after surgery, and the condition improved. In this paper, the clinical pharmacists started with the identification of RMS and rapid allergic reactions, reviewed the literature on the local use of vancomycin and the risk of RMS, and provide suggestions for subsequent treatment, and also provide references for clinical safe drug use and treatment of similar diseases.

【Keywords】 Vancomycin; Pseudoallergic; Red man syndrome; Clinical pharmacist; Osteomyelitis

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202404056

基金项目: 宁波市鄞州区卫生健康科技计划项目 (2023Y20)

通信作者: 罗伟伟, 硕士, 副主任药师, Email: scalekye@sina.com

万古霉素为糖肽类抗菌药物，通过抑制细菌细胞壁合成，发挥对革兰阳性菌，如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA）的杀菌活性。将万古霉素与聚甲基丙烯酸甲酯、可吸收的硫酸钙等递药载体结合植入骨缺损部位，以提高局部抗菌药物的浓度，已被广泛用于慢性骨髓炎的治疗^[1-2]。红人综合征（red man syndrome, RMS）是万古霉素静滴过程中的常见不良反应，局部使用时也偶尔发生^[3]，其临床表现与 IgE 介导的过敏反应类似，两者的鉴别和诊断对后续的治疗至关重要。本文报道临床药师参与 1 例既往使用万古霉素出现皮疹的骨髓炎术后复发患者的治疗实践，通过鉴别既往皮疹与 RMS 的相关性，并结合文献复习，以期为提高临床类似场景下的识别及处理能力提供参考。本研究经宁波市第六医院伦理委员会审批通过（审批件编号：甬六医伦审 2024 论第 31 号），并取得患者知情同意。

1 病例资料

1.1 基本情况

患者，男性，14 岁，体重 60 kg，身高 1.72 m。主诉：右肱骨骨髓炎 1 年。患者于 1 年前无明显诱因下出现右上臂疼痛、活动受限，至外院就诊，右肱骨 CT 提示右侧肱骨骨髓炎，2023 年 1 月外院行右肱骨骨髓炎病灶清除术，术中细菌培养提示 MRSA（万古霉素、利奈唑胺敏感），予万古霉素注射液（VIANEX S.A.PLANT-C，希腊，规格：每瓶 0.5 g，批号不详）1 g，ivd（以 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 为溶媒），q12h 抗感染治疗。首次滴注过程中，患者诉前胸后背出现片状红色皮疹伴瘙痒，停用万古霉素注射液并予氯雷他定抗过敏治疗后好转，后改用利奈唑胺片 0.6 g，po，bid 抗感染治疗 3 个月。2023 年 12 月 2 日，患者患肢再次出现红肿、疼痛，来我院就诊，查血常规正常，红细胞沉降率（ESR）22 mm·h⁻¹，淀粉样蛋白 A（SAA）15.6 mg·L⁻¹，超敏 C 反应蛋白（CRP）6.3 mg·L⁻¹；右上臂 MR 平扫示：右肱骨中上段骨髓水肿、皮质增厚、周围软组织肿胀，考虑骨髓炎；CT 示：右侧肱骨中上段骨髓腔密度增高，空腔形成，局部见低密度区。于 2023 年 12 月 6 日拟右肱骨骨髓炎收治入院。

1.2 治疗经过

患者 1 年前外院诊断 MRSA 感染肱骨骨髓炎，此次感染复发，考虑细菌与上次同源，因此入院后行清创术。该患者 2023 年 1 月因清创术后静滴万古霉素时出现过敏样症状，外院未行局部抗菌药物植入术。此次骨髓炎症状复发，骨科医生认为应在清创基础上行“硫酸钙-万古霉素植入术”，但又担忧局部植入万古霉素后出现过敏反应，届时还需手术去除植入物而增加感染发生风险。临床药师结合文献资料及患者病史，判断该患者既往皮疹可能为万古霉素输注速度过快所致 RMS，建议尝试缓慢静滴万古霉素（浙江医药股份有限公司新昌制药厂，规格：每瓶 0.5 g，批号：117230404，后续用药均为相同批号）1 g，ivd（溶媒为 0.9% 氯化钠注射液 500 mL，时间 > 2 h），q12h 抗感染治疗，观察用药期间是否再次出现皮疹，并嘱患者不可自行调节滴速。临床医生采纳上述建议，于 2023 年 12 月 11 日—14 日给予万古霉素静滴治疗，患者未出现皮疹不适反应。随后该患者于 2023 年 12 月 14 日在一级监护下行“硫酸钙-万古霉素植入术”，术后 X 片见万古霉素链珠填充骨髓腔。术后继续予万古霉素 1 g，ivd，q12h（方案同前），监测术后第 3 天万古霉素血药谷浓度为 12.63 μg·mL⁻¹，符合目标浓度范围（10~20 μg·mL⁻¹），期间未出现不良反应。患者于 2023 年 12 月 25 日好转出院，出院后序贯给予利奈唑胺片 0.6 g，po，q12h。2024 年 1 月 16 日门诊复查，X 片显示硫酸钙-万古霉素链珠已降解，感染组织基本清除，2024 年 3 月 29 日门诊回访，患者创面干燥，愈合良好，无明显红肿疼痛。

2 讨论

2.1 既往皮疹与 RMS 相关性分析

本例患者 1 年前因 MRSA 骨髓炎外院首次予万古霉素静脉滴注抗感染治疗时前胸后背出现皮疹，考虑存在万古霉素相关过敏反应。药物过敏反应包括真性和假性过敏反应。真性药物过敏反应以速发型过敏反应为最常见，是由 IgE 介导的肥大细胞和嗜碱性粒细胞活化引起的系统性、甚至危及生命的疾病^[4]。而假性药物过敏反应是一种特异性反应^[5]，又被称为非免疫性超敏反应^[6]，常继发于化疗药、造影剂、万古霉素、非甾体抗

炎药等，其机制彼此间各不相同^[7]。RMS 的发生机制与万古霉素诱发肥大细胞通过非 IgE 依赖途径脱颗粒，从而导致组胺释放增多有关^[8-10]，属于非免疫性超敏反应，临床表现为面颈部、躯干上部弥漫性红斑伴瘙痒，严重者可出现血压下降、呼吸困难、血栓性静脉炎等^[11]，与速发型过敏反应较难区分^[4]，但两者的处理方式不同，因此本例患者既往皮疹的鉴别对于后续的治疗至关重要。

一项多中心回顾性研究^[12]分析了3年间电子病历记录的万古霉素相关假性过敏及过敏反应，RMS 占 16%，而真正由 IgE 介导的过敏反应仅占 6%。万古霉素剂量大于 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或浓度大于 $5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 是发生 RMS 的危险因素^[13]，输注时间大于 2 h 可降低 RMS 的发生频率和严重程度^[14]。临床药师查阅患者外院住院期间万古霉素的给药方案：万古霉素注射液 1 g+0.9% 氯化钠注射液 250 mL，ivd，q12h，滴注速度为每分钟 40 滴。按每毫升 20 滴计算，输注时间应为 125 min。该方案符合规范，理论上 RMS 发生率较低。仔细询问患者输注期间有无异常操作，患者诉滴注半小时后因觉输液速度过慢而自行调快了滴速。结合患者的临床表现，其皮疹以上半身为主，停药后皮疹消失较快，且既往无药物过敏史、无万古霉素暴露史，临床药师考虑患者既往皮疹可能是 RMS，而非真性药物过敏反应。

2.2 RMS和速发型过敏反应的鉴别

血清总 IgE 水平升高与速发型过敏反应风险增加有关，但目前没有可用于诊断过敏反应的总 IgE 临界值^[15]。血清类胰蛋白酶在 RMS 患者中无明显改变，但常在出现过敏反应时短暂升高^[13]，当急性血清类胰蛋白酶水平 $[(sAT)] > [1.2 \times \text{基线类胰蛋白酶}(sBT) + 2] \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时，对诊断过敏反应有显著意义^[16]，然本病例患者外院住院期间未行过敏反应的相关实验室检测，因此无法通过该指标判断。RMS 的发生与万古霉素剂量及输注速率有关，通常在首次快速滴注后的 30 min 内或滴注结束后即刻发生，但细菌感染、肿瘤、糖尿病等患者因内源性组胺的耗竭，也常发生迟发性 RMS^[13]，RMS 不能通过皮肤或体外变态试验进行诊断，也不会因反复暴露而加重^[5]。而速发型过敏反应通常发生在既往有万古霉素或交叉反应性药物暴露史的患者中^[13]，一般可通过皮肤试验进行诊断^[4]。RMS 的预防措施包括减慢输注速度和降低剂量^[4]，同时皮疹等临床症状也可在措施实施数小时内彻底消失^[13]。因血清中组胺浓度升高的程度与 RMS 的临床严重程度相关^[14]，对于在急诊或术前需要快速输注万古霉素的情况下，可使用 H₁ 或 H₂ 抗组胺药单用或联用进行预处理^[17-18]。而 IgE 介导的过敏反应不能通过减慢输注速度或使用抗组胺药物预处理来预防，且经治疗后症状消失较慢^[13]。两者之间的区别及后续治疗见表 1。

表1 RMS和速发型过敏反应的区别及后续治疗

Table 1. The difference and subsequent treatment between RMS and immediate allergic reactions

类目	RMS	速发型过敏反应
机制	不经免疫系统介导	经IgE介导
临床症状	相似	相似或全身症状更重
既往药物暴露	不需要	需要
用药前诊断试验	无	皮肤试验
预防措施	减慢滴速或使用抗组胺药	不可再次使用
过敏症状消退	快	慢
反复暴露	不加重	加重
后续治疗 ^[19]	轻度：减慢滴速输注 中度：抗组胺药等对症处理，减慢滴速重新输注 重度：对症处理，后续重新输注需监测血流动力学	停用，禁止重新输注

2.3 万古霉素局部使用与RMS的发生风险

将抗菌药物如氨基糖苷类药物、万古霉素与

递送载体如骨水泥、硫酸钙等结合应用于已确定感染或有感染风险的伤口已被证明可提高感染治

愈率或降低感染率^[1], 本例患者慢性骨髓炎复发, 亟需行万古霉素局部植入术。但 RMS 不仅发生在万古霉素静滴患者中, 也有病例报告混入骨水泥、局部伤口涂抹、口服等给药途径也会发生^[3, 20-22]。本例患者既往发生过 RMS, 局部植入万古霉素后 RMS 的再激发风险需引起重视。临床药师复习了 2000—2024 年间行万古霉素局部植入术后发生 RMS 的文献, 仅查阅到 4 篇, 在没有移除植入物的情况下, 发生 RMS 的患者经过补液、H₁受体拮抗剂及糖皮质激素治疗后症状、体征均缓解^[3, 21, 23-24]。因此考虑到局部植入万古霉素发生 RMS 的概率较低, 且即使发生了一般对症处理即可, 无需移除植入物, 权衡利弊后临床药师建议该患者可在密切监护下继续行“硫酸钙-万古霉素植入术”。具体监护计划为输注万古霉素前后评估患者全身皮肤情况, 同时输注过程中进行心电图监护, 以早期发现严重心血管并发症, 并在术后第 3 天监测万古霉素血药谷浓度, 以免局部吸收导致体内万古霉素浓度过高诱导 RMS 复发。患者术后未出现 RMS 及过敏反应, 病情好转出院。

综上所述, RMS 和速发型过敏反应的临床表现类似, 但这两种反应发生后的治疗方法及后续是否可继续应用万古霉素有所不同, 因此两者的鉴别及诊断对于临床决策非常重要。确定为 RMS 的患者, 在再次给药万古霉素时, 可通过降低输注速度或应用抗组胺药物预防来避免 RMS 再次发生^[4, 17], 而确定为 IgE 介导的速发型过敏反应则需要严格避免再次使用万古霉素^[25]。本文临床药师主要从 RMS、速发型过敏反应的鉴别入手, 通过与医生、患者多方面沟通识别出了该患者既往皮疹为 RMS, 而非万古霉素真性过敏反应, 并为后续治疗提供了合理化建议, 体现了临床药师参与临床治疗的作用, 也为类似的疾病治疗提供了借鉴经验。

参考文献

- 1 Hake ME, Young H, Hak DJ, et al. Local antibiotic therapy strategies in orthopaedic trauma: practical tips and tricks and review of the literature[J]. *Injury*, 2015, 46(8): 1447-1456. DOI: [10.1016/j.injury.2015.05.008](https://doi.org/10.1016/j.injury.2015.05.008).
- 2 化昊天, 王新卫, 张磊, 等. 慢性骨髓炎的诊疗研究进展 [J]. *中国骨与关节杂志*, 2022, 11(2): 132-136. [Hua HT, Wang XW, Zhang L, et al. Research progress in the diagnosis and treatment of chronic osteomyelitis[J]. *Chinese Journal of Bone and Joint*, 2022, 11(2): 132-136] DOI: [10.3969/j.issn.2095-252X.2022.02.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-252X.2022.02.011).
- 3 Chen CT, Ng KJ, Lin Y, et al. Red man syndrome following the use of vancomycin-loaded bone cement in the primary total knee replacement: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(51): e13371. DOI: [10.1097/MD.00000000000013371](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013371).
- 4 Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period[J]. *Anesth Analg*, 2003, 97(5): 1381-1395. DOI: [10.1213/01.ANE.0000082993.84883.7D](https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000082993.84883.7D).
- 5 Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71(5): 684-700. DOI: [10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x).
- 6 Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113(5): 832-836. DOI: [10.1016/j.jaci.2003.12.591](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.591).
- 7 Farnam K, Chang C, Teuber S, et al. Nonallergic drug hypersensitivity reactions[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 159(4): 327-345. DOI: [10.1159/000339690](https://doi.org/10.1159/000339690).
- 8 陈佰义, 管向东, 何礼贤, 等. 万古霉素临床应用中国专家共识 (2011 版) [J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(8): 561-573. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zhcrbzz201211001>.
- 9 McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions[J]. *Nature*, 2015, 519(7542): 237-241. DOI: [10.1038/nature14022](https://doi.org/10.1038/nature14022).
- 10 树茜, 王子熹, 李旭. MRGPRX2 在围术期药物假性过敏反应中的作用 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2021, 15(2): 188-193. [Shu Q, Wang ZX, Li X. Roles of MRGPRX2 in perioperative pseudo-allergic drug reactions[J]. *Chinese Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2021, 15(2): 188-193.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-8705.2021.02.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-8705.2021.02.011).
- 11 董艺宁. 20 例万古霉素致红人综合征国内文献分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(16): 1509-1511. [Dong YN. Analysis of domestic literatures of vancomycin-induced red man syndrome in 20 case[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2015, 35(16): 1509-1511.] DOI: [10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2015.16.18](https://doi.org/10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2015.16.18).

- 12 Alvarez-Arango S, Yermeni S, Tang O, et al. Vancomycin hypersensitivity reactions documented in electronic health records[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(2): 906–912. DOI: [10.1016/j.jaip.2020.09.027](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.027).
- 13 臧天颖, 刘炳阳, 唐晓军. 万古霉素所致类过敏与过敏反应的鉴别研究进展[J]. *中国药物警戒*, 2023, 20(9): 1078–1080. [Zang TY, Liu BY, Tang XJ. Differentiation of vancomycin induced anaphylactoid and anaphylactic reactions[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2023, 20(9): 1078–1080.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.20220630](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20220630).
- 14 Healy DP, Sahai JV, Fuller SH, et al. Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome": comparison of 1- and 2-hour infusions[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34(4): 550–554. DOI: [10.1128/AAC.34.4.550](https://doi.org/10.1128/AAC.34.4.550).
- 15 Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2): s73–s80. DOI: [10.1016/j.jaci.2009.11.017](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.017).
- 16 Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 157(3): 215–225. DOI: [10.1159/000328760](https://doi.org/10.1159/000328760).
- 17 Renz CL, Thurn JD, Finn HA, et al. Oral antihistamines reduce the side effects from rapid vancomycin infusion[J]. *Anesth Analg*, 1998, 87(3): 681–685. DOI: [10.1097/0000539-199809000-00036](https://doi.org/10.1097/0000539-199809000-00036).
- 18 Renz CL, Thurn JD, Finn HA, et al. Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion[J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(9): 1732–1737. DOI: [10.1097/00003246-199909000-00006](https://doi.org/10.1097/00003246-199909000-00006).
- 19 Yadav S, Hashmi MU, Shah S, et al. Red man syndrome due to oral vancomycin in chronic kidney disease patients: a case report[J]. *Cureus*, 2022, 14(8): e28024. DOI: [10.7759/cureus.28024](https://doi.org/10.7759/cureus.28024).
- 20 Mercado FA, Khudyakov A, Chawla GS, et al. Red man syndrome with oral vancomycin: a case report[J]. *Am J Med Case Rep*, 2019, 7(1): 16–17. DOI: [10.12691/ajmcr-7-1-5](https://doi.org/10.12691/ajmcr-7-1-5).
- 21 Al-Anii FM, Sadat-Ali M, Al-Tabash KW, et al. Vancomycin flushing syndrome in orthopaedic practice: a case report[J]. *World J Orthop*, 2023, 14(10): 771–775. DOI: [10.5312/wjo.v14.i10.771](https://doi.org/10.5312/wjo.v14.i10.771).
- 22 Nagahama Y, VanBeek MJ, Greenlee JDW. Red man syndrome caused by vancomycin powder[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 50: 149–150. DOI: [10.1016/j.jocn.2018.01.044](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.01.044).
- 23 Harper KD, Incavo SJ. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome after total knee arthroplasty infection and placement of antibiotic spacer[J]. *Arthroplast Today*, 2019, 5(2): 148–151. DOI: [10.1016/j.artd.2019.04.005](https://doi.org/10.1016/j.artd.2019.04.005).
- 24 Pedro H, Pau G, Lluís P, et al. Use of antibiotic-loaded cement in total knee arthroplasty[J]. *World J Orthop*, 2015, 6(11): 877–885. DOI: [10.5312/wjo.v6.i11.877](https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i11.877).
- 25 Alvarez-Arango S, Ogunwole SM, Sequist TD, et al. Vancomycin infusion reaction – moving beyond "red man Syndrome"[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(14): 1283–1286. DOI: [10.1056/NEJMp2031891](https://doi.org/10.1056/NEJMp2031891).

收稿日期: 2024年04月25日 修回日期: 2024年07月30日
本文编辑: 周璐敏 杨燕