

严重头面部感染使用万古霉素引起白细胞增多的研究

陈岗

乌审旗人民医院，内蒙古自治区鄂尔多斯市，017300；

摘要：在文献资料中尚未发现由万古霉素引起白细胞增多的报道。在这一案例报告中，展示了白细胞、中性粒细胞和血小板波动的详细时间过程，结合目前文献资料分析和研究案例中白细胞的增多是使用万古霉素所导致，而感染初期出现的类白血病反应和使用万古霉素抗感染治疗后出现的血小板增多是由患者自身头面部皮肤软组织严重感染所引起。这是一例罕见地由万古霉素引起的白细胞增多的案例，其中在此案例中白细胞、中性粒细胞和血小板的增多对抗感染治疗带来了干扰，辨识其中的发生原因显得尤为重要。

关键词：头面部软组织感染；类白血病反应；血小板增多；万古霉素；白细胞增多；中性粒细胞增多

DOI:10.69979/3029-2808.24.11.001

引言

头皮或面部感染，当感染侵入深层重要结构时，头皮或面部的感染可能危及生命。冠状导静脉也可能将浅表头皮感染传播到颅内的上矢状窦，导致脓毒性血栓形成。糖尿病会增加各种细胞和体液免疫缺陷，从而导致感染的发生率和严重程度增加。通过早期诊断、充分的抗菌治疗、适当的气道支持以及及时的外科引流，可以将这些感染引起的病死率和致残率降至最低。而万古霉素是一种糖肽类抗菌药物，主要用于杀灭革兰阳性菌，尤其耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、目前仍是抵抗革兰阳性耐药菌感染最重要的防线。

万古霉素能引起多种血细胞减少（少于0.1%）、无粒细胞血症、血小板减少（频率不明）。而本例患者在使用万古霉素的过程中罕见地出现了白细胞增多的现象，查阅目前文献资料仅发现2例由抗菌药物（替加环素）引起的类白血病反应的报道。而关于万古霉素未发现此类报道，对感染治疗的临床疗效评估带来了一定的干扰。

1 患者基本情况与治疗过程

1.1 病史资料

患者，男性，44岁，体重：84kg，BMI：26kg/m²。患者因左侧面部及眼睑红肿伴疼痛4天。患者4天前因左侧耳部外伤后出现左侧耳部及颜面部红肿伴疼痛，近2日出现发热，测体温37.2℃。先后使用阿奇霉素片和对乙酰氨基酚片后，未见缓解。感染指标显示：WBC 35.70 x10⁹/L，中性粒细胞为29.64x10⁹/L，血小板为：334x10⁹/L，C-反应蛋白112.98 mg/L，降钙素原为1.93 ng/ml，白介素为118.89pg/ml。诊断为头面部软组织感染，患者既往高血压病史5年余，最高血压达200/110 mmHg，平日口服厄福达20mg 每早1片，血压控制不佳；糖尿病病史4年余，未规律口服降糖药，血糖控制不佳。

1.2 治疗过程

患者入院时体温37.5℃、脉搏104次/分、呼吸20次/分、血压170/100mmHg，营养良好，精神一般，神志清晰。左侧颜面部和外耳道红肿，其他体格检查未见异常。请临床药师会诊，考虑到头面部软组织感染可危及生命，感染指标高，出现全身炎症反应，不除感染已经波及血流，以及感染为外伤来源，不除外金黄色葡萄球菌等阳性菌感染可能，鉴于病情较急，立即采血进行血培养后，建议给予万古霉素1g q12h治疗，并嘱咐监测患者的肾功能。

患者在使用万古霉素治疗后第二日患者体温正常，至抗感染治疗第5日患者左侧颜面部和外耳道红肿逐渐恢复正常，感染指标显示：白细胞数为16.63x10⁹/L，中性粒细胞为11.15x10⁹/L，血小板为：328x10⁹/L，C-反应蛋白为10.18 mg/L，降钙素原为0.24ng/ml，白介素为5.7pg/ml，感染明显好转。

在使用万古霉素治疗第6日时患者白细胞数升高至22.28x10⁹/L，中性粒细胞升至14.49x10⁹/L，血小板为：314x10⁹/L，C-反应蛋白下降至7.52 mg/L，降钙素降为0.15ng/ml，白介素为9.63pg/ml。此时白细胞数和中性粒细胞数明显升高，患者C-反应蛋白和降钙素原进一步降低，患者左侧颜面部和外耳道红肿恢复至正常，体温正常，综合评估感染治疗效果明显，排除感染导致白细胞和中性粒细胞升高，继续使用万古霉素治疗。

使用万古霉素治疗第8日时患者白细胞数为20.49 x10⁹/L，中性粒细胞为13.88x10⁹/L，血小板增多至：477x10⁹/L，C-反应蛋白下降至1.56 mg/L，降钙素降为0.1ng/ml。直至第10日停用万古霉素时，患者左侧颜面部和外耳道红肿完全恢复正常，体温正常。患者白细胞数为20.26x10⁹/L，中性粒细胞为13.8x10⁹/L，血小板增多至：526x10⁹/L，C-反应蛋白降为：0.5mg/L。患者白细胞数和中性粒细胞在使用万古霉素治疗期间一

直保持在治疗第6日时的高位水平，而降钙素降、C-反应蛋白和白介素进一步降低。

2 分析讨论

2.1 关于治疗初期出现类白血病反应的分析和讨论

显然该案例中患者在使用万古霉素治疗之前无论是白细胞数目 ($35.70 \times 10^9/L$)，还是中性粒细胞数目 ($29.64 \times 10^9/L$)，都达到了极度白细胞增多症或极度粒细胞性白细胞增多症的程度，即称为LR。

一项来自以色列的回顾性研究，调查了一组173名混合LR患者的病因和预后，白细胞计数 $\geq 30.0 \times 10^9/\mu L$ 且没有血液恶性肿瘤的患者。结果显示：感染是LR最常见地原因 ($n=83, 47.9\%$; 95%置信区间, 40.7-55.4)。另一项来自巴西一家三级医院在2016年1月至2018年7月期间对包括所有 >18 岁白细胞总数 $>50 \times 10^9/L$ 的患者进行的一项回顾性队列研究显示，在267例白细胞计数 $>50 \times 10^9/L$ 的病例中，其中以感染为主要原因占了22% (59例)。这两项研究都显示出感染是引起类白血病反应的最常见原因，该案例中的患者出现的类白血病反应除了感染再无其他原因，也恰恰验证了这一结果。

其中一项研究显示较高的WBC计数与阳性血培养 ($P=0.017$) 显著相关。另一项研究显示由于感染引起的类白血病反应，涉及多种微生物。且预后不良，死亡率高。在这一队列中观察到的短生存期是一个显著因素，当LR的病因是感染或肿瘤时，死亡率非常高 (分别为80%和76%)，并且不同组之间的死亡率差异很大。在LR由其他原因引起的组中，死亡率较低。所有组中LR发作和死亡之间的中位时间是5.5天，但在感染组中这个中位时间为仅有 (4天)，因此，感染患者的病情发展更为急迫。

2.2 关于万古霉素治疗后出现血小板增多的分析和讨论

从该案例中获知患者在发生感染时血小板并没有随着中性粒细胞、C反应蛋白等炎症指标升高而升高，而是在使用万古霉素治疗至第八日，患者临床症状消失，降钙素原、C反应蛋白和白介素6明显降低至正常水平，此时患者血小板计数明显增多至： $477 \times 10^9/L$ 。此时导致患者血小板明显增多的因素不外乎感染或者是治疗药物万古霉素 (患者除既往疾病常用药物之外未再合并使用其他药物治疗感染)。

在对2000名患者进行的回顾中，感染被认为是反应性血小板增多症最常见地原因，发生在50.1%的血小板计数为 $500 \times 10^3/\mu L$ 或更高的患者中。而另外一篇总共回顾了来自各种药物和药物类别的43例药物诱导性血小板增多症病例报告显示：药物诱导性血小板增多症是一种反应性血小板增多症的形式，无法轻易与更常见地反应性血小板增多症病因区分开来。药物诱导性血小板增多症是一种相对罕见地不良药物反应，最强的因果关系证据支持低分子量肝素和新生儿药物撤退。对于全反式维甲酸、抗生素、氯氮平、肾上腺素、吉西他滨和长春碱类药物存在较弱的证据。在抗菌药物使用期间发生血小板增多症的病例报告和临床试验观察中有很多。现有的数据不足以得出抗菌药物使血小板增多症的原因的结论。所有已发表的病例报告都存在一个事实上的混淆因素，即在血小板增多症发展时，相关患者都存在活跃地感染 (血小板增多症的一个已知病因)。由此可见感染所引起地血小板增多更加常见，药物所引起地血小板增多比较罕见，尤其是抗菌药物。

直到停止使用万古霉素治疗8日后，血小板一直处于较稳定的增多状态，未有下降趋势如图1所示。后期因为患者原因未追踪到血小板变化的情况。在停用万古霉素治疗后未见血小板恢复至正常，以及另外一项文献研究显示在对儿童患者血小板增多症的研究中，血小板增多症发生在感染症状消退时，而不是在感染高峰期间，血小板计数的峰值出现在出现症状后的5-18天 (中位数7天)，由此推测在成人患者中可能也存在类似特点，因此感染可能是该案例中导致血小板增多的原因。

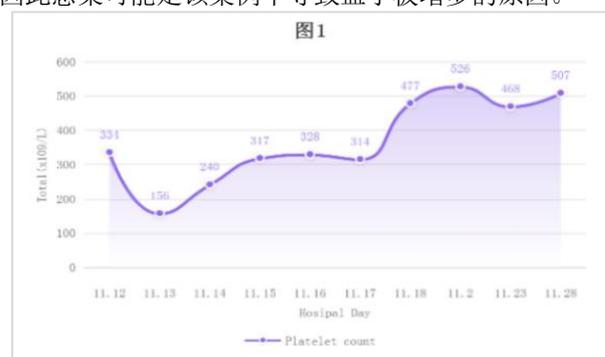


图1. 住院期间患者血小板计数

在11月12日使用万古霉素治疗后患者血小板计数逐渐升高，在11月17日停用万古霉素治疗后患者血小板未见降低。

2.3 关于使用万古霉素治疗后白细胞降低后再次升高的分析和讨论

LR被发现有多种病因，包括感染、应激、炎症和产科诊断。在药物方面，像糖皮质激素、米诺环素、重组

造血生长因子也能引起白细胞增多。其中药物引起的白细胞升高或者导致类白血病反应的在文献中有报道过的像对乙酰氨基酚引起类白血病反应、苯巴比妥引起类白血病反应、甲泼尼龙在实际临床使用中也会引起白细胞增多，其中在抗菌药物方面有一例达普松引起的类白血病反应，2例由抗菌药物（替加环素）引起的类白血病反应的报道。

该案例中患者在使用万古霉素治疗5日后，在患者临床症状消失，降钙素原、C反应蛋白和白介素6明显降低至正常水平，此时患者白细胞和中性粒细胞计数明显再次增多至（ $22.28 \times 10^9/L$ 和 $14.49 \times 10^9/L$ ），并且在之后使用万古霉素期间一直维持在所增多的水平，直到停止使用万古霉素后，白细胞和中性粒细胞开始逐渐下降，直到停药第8日后，白细胞和中性粒细胞下降至（ $11.9 \times 10^9/L$ 和 $6.07 \times 10^9/L$ ）。因此考虑白细胞再次增多为万古霉素导致的可能性大，详细情况如图2所示：

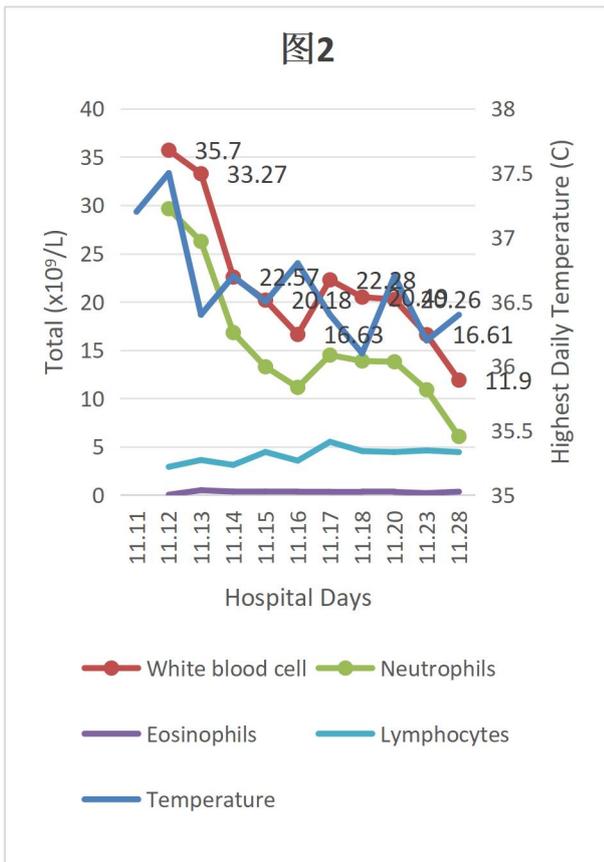


图2. 住院期间最高体温、白细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞计数。

在11月12日使用万古霉素治疗后患者白细胞和中性粒细胞计数逐步下降，但是在11月17日时再次升高，

并且一直维持在较高水平，直到11月20日停用万古霉素治疗后，白细胞和中性粒细胞计数逐步下降。

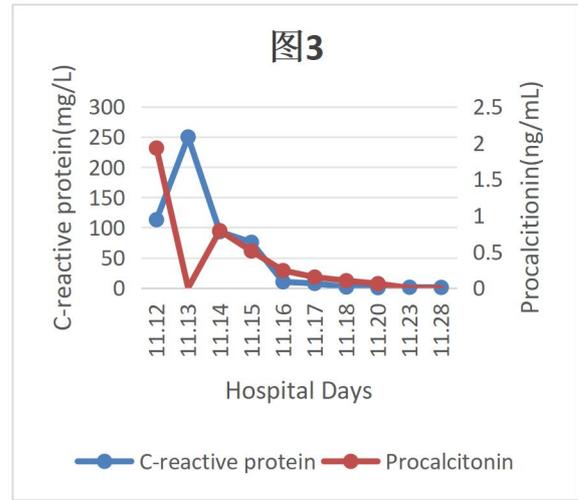


图3. 住院期间C反应蛋白和降钙素原。

在11月12日使用万古霉素治疗后C反应蛋白和降钙素原逐渐降低。

其中由万古霉素引起白细胞增多的机制并不清楚，但是通过文献回顾，发现了几个由米诺环素诱导的药物热和LR的先前病例报告。据报道，米诺环素作为一种细胞因子，诱导中性粒细胞从骨髓进入循环，导致LR。在米诺环素相关的病例报告中，全身反应可能很严重。除了高热和LR外，米诺环素还可能引起全身性皮疹、剥脱性皮炎和严重肝炎，如果没有及时和适当的干预，甚至可能致命。同时，T细胞激活与四环素诱导的超敏反应有关。因此，监测T细胞亚群可能有助于早期识别超敏反应并促进下一步诊断，由此推测万古霉素也可能存在类似机制引起白细胞增多。

很多感染会引起白细胞增多，因此往往在使用抗菌药物治疗中会掩盖抗菌药引起的白细胞升高，此时就需要特别注意，在感染治疗有效的情况下如果白细胞有所升高，就需要警惕是否为抗菌药物所导致。

当需要时，应尝试停用疑似药物以确认诊断。短期低剂量激素的添加也是促进炎症消退的一个选项，特别是当不良事件严重且致命时。由此推测当使用如万古霉素等抗菌药物出现类似情况时也可以尝试短期添加低剂量激素促进炎症消退。

参考文献

- [1]周丽华. 万古霉素和去甲万古霉素致白细胞减少症的临床药学分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(3): 76-77.
- [2]丁汀, 郑小琴, 施晶等. 797例白细胞减少症金黄色葡萄球菌感染现状及耐药性调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(18): 2877-2879.