1例骨折术后并发脂肪栓塞综合征的药学服务Δ

张磊姣*，王平平，闫琴琴，黄海渝，黄国玺，吴　雪#（中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院药剂科，广西桂林　541002）

中图分类号　R969.3；R977.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）22-2822-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.22.20

摘　要　目的　分析1例骨折术后并发脂肪栓塞综合征（FES）患者的药学服务过程，为类似患者的临床治疗和药学服务提供参考。**方法**　临床药师参与1例骨折术后并发FES患者治疗的全过程，根据患者的临床表现、检验结果等情况，查阅文献，协助临床医师制定糖皮质激素的用药方案；针对患者治疗过程中出现的肾功能损害、血小板计数减少的药品不良反应，分析可疑药物并进行处置。**结果**　临床药师建议使用注射用氢化可的松琥珀酸钠（100 mg，q8 h，ivgtt，连续使用约1周后逐渐减少剂量）治疗FES。该病例使用的注射用盐酸万古霉素与肾功能损害、血小板计数减少的药品不良反应关联性评价为“很可能”。临床医师采纳药师的用药建议，患者经过治疗后病情稳定，不良反应好转后出院。**结论**　糖皮质激素治疗FES有明确疗效，临床药师应根据患者的病理状态个体化制定用药方案，并注意与术后脓毒血症加以区分，同时需要密切关注药物引起的肾脏、血液系统等不良反应。

关键词　脂肪栓塞综合征；药学服务；骨折术后；糖皮质激素；肾功能损害；血小板减少

Pharmaceutical service in a case of fat embolism syndrome following postoperative fracture

ZHANG Leijiao，WANG Pingping，YAN Qinqin，HUANG Haiyu，HUANG Guoxi，WU Xue（Dept. of Pharmacy，No. 924 Hospital of PLA Joint Logistic Support Force，Guangxi Guilin 541002，China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the pharmaceutical service process in a fracture patient complicated by fat embolism syndrome（FES）following postoperative fracture，aiming to provide a reference for clinical treatment and pharmaceutical service for similar patients. **METHODS** Clinical pharmacist participated in the entire treatment process of a patient with FES following postoperative fracture. Based on the patient’s clinical manifestations and test results，literature was reviewed to assist clinical physicians in formulating the therapeutic regimen of glucocorticoids. For the drug-related adverse reactions of renal function impairment and reduced platelet count that occurred during the treatment，suspicious drugs were analyzed and disposed of accordingly. **RESULTS** The clinical pharmacist recommended Hydrocortisone sodium succinate for injection（100 mg，q8 h，ivgtt，for about one week followed by a gradual dose reduction）for treating FES. The Vancomycin hydrochloride for injection used in this case was assessed as “very probably” associated with the adverse drug reactions of renal function impairment and thrombocytopenia. The clinical physician adopted the pharmacist’s medication recommendations，and the patient’s condition stabilized after treatment，with improvement in adverse reactions，and was discharged from the hospital. **CONCLUSIONS** The use of glucocorticoids in treating FES has a definite therapeutic efficacy. Clinical pharmacists should individualize the medication plan based on the patient’s pathological state and distinguish it from postoperative sepsis. Meanwhile，drug-induced adverse reactions in the kidney and blood system should be closely monitored.

KEYWORDS　fat embolism syndrome；pharmaceutical service；postoperative fracture；glucocorticoids；renal function impairment；thrombocytopenia

脂肪栓塞综合征（fat embolism syndrome，FES）是指血管内出现的脂肪球在肺部和脑部等微血管丰富的组织脏器中发生聚集栓塞，影响相关脏器功能，从而发生的一系列病理生理改变[1]。FES最常见的诱因是严重创伤，以长骨骨折或骨盆骨折最为常见。长骨骨折发生后，高能量伤易挤压脂肪组织，致使脂肪滴进入血液循环系统，造成血流动力学改变而形成FES[2]。FES的病理生理学尚不清楚，且临床表现多样，如突发性意识障碍、谵妄等脑功能症状，或持续性高热、皮肤黏膜出血及进

Δ**基金项目**　广西壮族自治区卫生健康委自筹经费科研课题（No. Z-C20231114）

＊**第一作者**　副主任药师。研究方向：临床药学。电话：0773-2080624。E-mail：ziten0000@163.com

\# **通信作者**　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0773-2080624。E-mail：snow26@163.com

行性呼吸困难等，但其特异性不高，通常难以诊断，致残率和致死率高，预后差[3]。由于FES尚缺乏统一的特异性诊断和治疗标准，临床对该病缺乏相应的诊治经验。本文分析了临床药师为1例骨折术后并发FES患者提供药学服务的全过程，以期为FES的诊治、保证患者用药的有效性和安全性提供参考。

1 病例资料

患者，男性，46岁，体重71 kg，于2023年7月11日因“车祸致全身多处疼痛伴昏睡状态6 h”入院。入院查体示：体温38.1 ℃，血压144/77 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），昏睡状态，呼之不应，疼痛刺激可唤醒，可以简单回答问题，查体欠配合。专科检查示：右臀部及髋部肿胀明显，周围皮肤瘀紫，广泛压痛，右髋关节呈外旋体位，被动活动右髋关节时疼痛剧烈，右下肢麻木感，骨盆挤压分离试验（+）。辅助CT检查示：右髂骨、坐骨支多发骨折，少量创伤性蛛网膜下腔出血，盆腔积血，双肺挫伤。血气分析检查示：pH 7.31，氧合指数276 mmHg，其余无特殊。血常规检查示：白细胞（white blood cell，WBC）20.19×10^9 L^{-1}，中性粒细胞百分率（neutrophil ratio，N）94.8%，血红蛋白（hemoglobin，Hb）122 g/L，C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）130.4 mg/L，D-二聚体定量39.78 mg/L，白蛋白32.6 g/L；肝肾功能、电解质、凝血功能无特殊。入院诊断：右髂骨、右髋臼及右侧坐骨支粉碎性骨折，右髋关节中心性脱位，全身多处软组织损伤，双肺挫伤。

2 主要治疗经过

入院后请神经外科会诊，确认该患者没有需要紧急处理的颅脑性疾病。医师给予注射用头孢曲松钠（2 g，qd，ivgtt）抗感染、低分子肝素钙注射液（3 500 AXaIU，q12 h，皮下注射）预防血栓，并配合止痛、营养神经、护胃、补液等对症处理。2023年7月11、14日，患者先后行右下肢皮肤、右股骨髁上牵引术，术后病情稳定。

7月26日，患者无发热，意识清楚，病情稳定，实验室检查示：WBC 12.65×10^9 L^{-1}、N 59.80%、Hb 109 g/L、血小板计数（platelet count，PLT）198×10^9 L^{-1}，CRP 49.59 mg/L，红细胞沉降率6 mm/h，D-二聚体定量3.245 mg/L。当日行前后路骨盆骨折切口复位钢板螺钉内固定术（手术时间9：58至14：40），术程顺利。当天19：40，患者出现气促，寒战，高热达40 ℃；22：00，患者血压下降至70～78/45～52 mmHg，胡言乱语，躁动明显，并伴少尿。血常规检查示：WBC 2.81×10^9 L^{-1}，N 91.20%，Hb 88 g/L，PLT 193×10^9 L^{-1}，降钙素原（procalcitonin，PCT）＞200 ng/mL，CRP 118.98 mg/L，D-二聚体定量39.16 mg/L，白蛋白21.2 g/L；血浆鱼精蛋白副凝试验（3P试验）阴性。心功能检查示：肌酸激酶同工酶146 U/L、肌酸激酶3 623 U/L。血气分析检查示：pH 7.29，二氧化碳分压31 mmHg，氧分压65 mmHg，氧合指数107 mmHg。肝肾功能检查示：血肌酐（serum creatinine，Scr）273 μmol/L，总胆红素（total bilirubin，TBiL）33.8 μmol/L，直接胆红素（direct bilirubin，DBiL）23.8 μmol/L，丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）358 U/L，天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）497 U/L，总胆汁酸（total bile acids，TBA）42.4 μmol/L。红细胞沉降率、凝血功能无异常。X线检查示：右中肺、左中下野局部感染，并局部肺实变。临床科室会诊考虑患者为术后脓毒血症、感染性休克、多器官功能衰竭，立即予重酒石酸去甲肾上腺素注射液（8 mg，持续24 h，静脉泵入，根据血压调整泵入剂量）升压，注射用西维来司他钠（0.2 g，持续24 h，静脉泵入）改善全身炎症反应；停用注射用头孢曲松钠，更换为注射用美罗培南（1 g，q8 h，ivgtt）+注射用盐酸万古霉素（负荷剂量1 g，维持剂量0.5 g，q8 h，ivgtt）经验性抗感染；同时予人血白蛋白注射液（10 g，qd，ivgtt）补充蛋白，异甘草酸镁注射液（100 mg，qd，ivgtt）护肝，并行血培养、气管插管、持续血液滤过、补液等对症处理。

7月29日，患者仍高热，最高体温达40 ℃，血压为105～110/68～75 mmHg（以重酒石酸去甲肾上腺素注射液维持血压）。血常规复查示：PCT＞200 ng/mL，CRP 141.15 mg/L，Scr 337 μmol/L，肌酸激酶同工酶106 U/L，肌酸激酶3 577 U/L，TBiL 139.2 μmol/L，DBiL 100.7 μmol/L，ALT 485 U/L，AST 507 U/L，TBA 125.1 μmol/L。两次血培养均未检出细菌生长。X线检查示患者两肺局部感染较前加重。因临床症状及相关指标无任何改善，临床医师请全院会诊，考虑并发FES的可能，临床药师评估分析后建议加用注射用氢化可的松琥珀酸钠（100 mg，q8 h，ivgtt）。医师采纳建议。

7月31日，患者偶有发热，最高体温为38.8 ℃，停用重酒石酸去甲肾上腺素注射液，停止持续血液滤过。血常规复查示：WBC 10.58×10^9 L^{-1}，N 90.8%，Hb 89 g/L，PLT 103×10^9 L^{-1}，PCT 137.29 ng/mL。肝肾功能复查示：Scr 391 μmol/L，TBiL 54 μmol/L，DBiL 37 μmol/L，ALT 55 U/L，AST 34 U/L，TBA 10.2 μmol/L。血气分析复查示氧合指数174 mmHg。

8月3日，患者偶有发热，躁动，最高体温为37.8 ℃，神志清楚，血压正常。心、肝功能等相关指标检查无异常，CRP 60.11 mg/L，PCT 5.03 ng/mL，但PLT降低（38×10^9 L^{-1}）、Scr升高（419 μmol/L），临床药师分析为药品不良反应所致，遂建议停用注射用盐酸万古霉素。医师采纳意见。

8月5日，复查示：PLT 138×10^9 L^{-1}，Scr 157 μmol/L。临床药师建议停用注射用美罗培南，降阶梯为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠（4.5 g，q8 h，ivgtt），注射用氢化可

的松琥珀酸钠减少剂量至50 mg，tid，ivgtt。

8月9日，实验室指标复查示：WBC 5.26×10^9 L^{-1}，N 50.20%，Hb 82 g/L，PLT 128×10^9 L^{-1}，CRP 32.94 mg/L，PCT 0.96 ng/mL，Scr 111 μmol/L。X线复查示两肺局部感染明显吸收、好转。医师停用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠、注射用氢化可的松琥珀酸钠。

8月12日，复查示：WBC 6.71×10^9 L^{-1}，N 73.20%，Hb 89 g/L，PLT 151×10^9 L^{-1}，CRP 22.49 mg/L，PCT 0.48 ng/mL，Scr 94 μmol/L。医师给予患者高压氧等康复治疗。

8月27日，患者生命体征平稳，呼吸和神经系统症状好转，Scr升高和PLT减少的不良反应经停用可疑药物后，指标均恢复至正常水平。患者出院。

3 分析与讨论

3.1 评估制定FES的糖皮质激素治疗方案

FES的主要临床表现包括斑点皮疹、精神状态恶化和进行性呼吸功能不全等症状，致死率高，可导致多器官功能衰竭和死亡[4]。目前FES的诊断、治疗尚无统一标准，临床普遍采用Gurd诊断标准——(1)主要指标：①有皮下出血点；②呼吸系统症状或胸部X线有双肺“暴风雪”状阴影；③有非颅脑外伤所致的脑部症状。(2)次要指标：①氧分压＜60 mmHg；②Hb＜100 g/L。(3)参考指标：①脉搏快；②体温＞38 ℃；③PLT减少；④血中出现脂肪滴；⑤红细胞沉降率＞70 mm/h；⑥尿中出现脂肪滴；⑦血清脂肪酶升高[5]。本例患者出现上述主要指标2项，加上手术史，故临床科室全院会诊考虑其并发FES。研究指出，PCT在全身炎症反应，特别是细菌感染时，其水平会显著升高，且其水平与脓毒血症的严重程度密切相关[6-7]。《降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识》指出，PCT升高对细菌感染导致的脓毒症特异性很高，可作为诊断脓毒症的生物标志物[8]。本例患者PCT＞200 ng/mL，结合其临床表现，尚不能区分FES、脓毒血症和感染性休克，不能完全排除合并感染性休克。对于FES的治疗，临床医师考虑需要使用糖皮质激素，但此时患者的感染性休克尚不能被排除。医师顾虑若在此期间给予糖皮质激素治疗，其免疫抑制效应是否会加重损害宿主的防御反应，进而导致感染失控；是否会出现二重感染、消化道出血等糖皮质激素不良反应而加重患者病情。故临床医师请药师会诊评估糖皮质激素类药物的使用。

临床药师首先评估病情，该患者有手术史，结合术后出现肺部、神经系统等临床表现，怀疑FES诊断成立。研究指出，创伤骨折术后并发脓毒血症的主要致病菌包括金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等[9]。美罗培南对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌(包括产超广谱β-内酰胺酶的菌株)、厌氧菌等均有强大的作用。万古霉素对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌等耐药的革兰阳性菌有强大的抗菌作用。患者既往体健，无基础疾病、无使用抗菌药物史，使用美罗培南联合万古霉素经验性抗感染治疗4 d，药师认为该方案基本可覆盖术后脓毒血症的主要致病菌。但患者的临床症状和感染指标均未见明显好转，肝、肾、心功能进一步损害。临床药师评估此时该患者应以治疗FES为主。临床药师通过查阅文献发现，临床上FES的治疗除了给予提高血液中氧分压，纠正组织缺氧，保护肺、脑等脏器的对症处理外，目前尚缺乏直接溶解脂肪栓的特效药物，治疗方案亦无统一共识。但有研究表明，糖皮质激素能提高机体对抗应激反应所产生的炎症介质，对抗游离脂肪酸产生的毒性反应，稳定溶酶体膜，降低毛细血管通透性，减轻肺水肿[10]，但目前尚无大样本、随机、双盲对照的临床研究证实，故糖皮质激素治疗方案存在争议。临床药师通过分析、整理治疗FES相关的经验性文献发现，既往临床多采用糖皮质激素作为主要治疗方案，且使用激素对于严重FES的治疗是获益的。临床药师汇总文献得糖皮质激素药物品种使用排名依次为甲泼尼龙、地塞米松和氢化可的松；推荐剂量未有统一标准，有效剂量从小剂量到大剂量不等，如甲泼尼龙1 mg/(kg·d)～1 g/d、地塞米松80～100 mg/d、氢化可的松300～1 500 mg/d；推荐使用疗程不固定，3～30 d不等，需根据临床症状及影像学病灶吸收的情况评估停用时机，多数文献推荐静脉给药5 d后逐渐减量至停用[11-15]。糖皮质激素作为辅助治疗方案在脓毒症及感染性休克中的应用一直具有争议，其安全性及疗效性至今也没有定论。《拯救脓毒症运动：2021年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南》指出，对于成人脓毒性休克且需要持续血管升压药治疗的患者，建议静脉应用氢化可的松(50 mg，q6 h，ivgtt)[16]。也有文献推荐治疗难治性脓毒性休克时，氢化可的松剂量可为50 mg，q6 h或100 mg，q8 h，这与严重应急状态时肾上腺每天释放的糖皮质激素量大致相当，表明应用生理剂量的糖皮质激素可能会有助于改善脓毒血症患者后期的生存率和生存质量[17]。综合以上分析，临床药师评估患者目前具有使用糖皮质激素指征且未有绝对禁忌证。根据《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》的评估标准和患者肝功能相关指标[ALT 485 U/L，＞5倍正常参考值上限(upper limit of normal value，ULN)；TBiL 139.2 μmol/L，＞2倍ULN]，本例患者被评估为3级(重度)肝功能损伤[18]。氢化可的松为短效糖皮质激素，不需要经过肝脏转换即可直接发挥生理效应，适用于肝功能损害患者。综合考虑，临床药师最终建议加用氢化可的松(100 mg，q8 h，ivgtt)。观察约1周后，临床药师根据症状建议逐渐减量

至停药。临床科室采纳药师意见。7月29日加用氢化可的松治疗后，该患者临床症状逐渐好转，药师评估该激素治疗方案有效，且在治疗过程中未出现感染的失控、二重感染、消化道出血、伤口愈合不良等不良事件。

3.2 万古霉素致肾功能损害、血小板减少的药品不良反应分析

8月3日，患者体温正常、血压稳定，低氧血症、躁动等临床表现明显改善，心、肝功能等损伤的指标逐渐恢复至正常，但Scr呈进行性升高至419 μmol/L，出现肾功能进一步损害（较基线超过26.5 μmol/L，1周内升高超过了50%），同时PLT呈进行性下降至38×10^{9} L^{-1}。临床医师请药师会诊排查导致上述不良反应的可疑药品。

临床药师首先汇总患者目前的用药情况，根据药品说明书及临床工作经验对可能发生肾功能损害、PLT减少的药品进行逐一排除，最后认为可疑药品包括万古霉素和低分子肝素。万古霉素属于糖肽类药物，因治疗窗窄、个体差异大，其肾毒性不良反应较常见。本例患者7月26日的Scr为273 μmol/L，计算肌酐清除率约为30 mL/min，同时行12 h持续血液滤过处理。对于重症感染患者，首剂给予负荷剂量的万古霉素有助于迅速达到理想的血药谷浓度，并有效治疗疾病[19]。有文献推荐对于连续12 h持续静脉血液透析的重症感染患者，万古霉素负荷剂量应为20～25 mg/kg（按实际体重算），维持剂量应为15～20 mg/kg，每24 h追加0.5 g或每48 h追加1.5 g[20]。本例患者在7月26－30日给予万古霉素的剂量（负荷剂量1 g，后以0.5 g，q8 h维持）与文献推荐计算的负荷剂量（1.4 g～1.8 g）[20]不完全符合。注射用盐酸万古霉素说明书推荐成人常规剂量为1 g，q12 h或0.5 g，q6 h。目前推荐通过监测万古霉素血药谷浓度来提高疗效和降低肾毒性，但我院尚无万古霉素血药浓度监测条件，所以万古霉素的负荷给药剂量未敢超过说明书常规推荐的单次剂量1 g。但7月31日已停止持续血液滤过，根据患者此时的Scr水平，万古霉素的推荐剂量应为0.5 g，q24 h。该患者此时仍给予0.5 g，q8 h的剂量偏大，可能更容易引起肾功能损害。综上，药师评估认为万古霉素引起肾功能损害的可能性较大。

PLT减少的不良反应分析较为复杂，医生和药师初步怀疑药品均为低分子肝素钙注射液。低分子肝素属于抗凝药物，是普通肝素通过化学方法或酶的解聚得到的片段。与普通肝素相比，其具有安全性高、疗效稳定、治疗窗宽广等优势。目前临床诊断肝素类诱导血小板减少症使用最多的是Warkentin's的4Ts评分系统[21]和抗PF4-肝素复合物的自身抗体诊断法。根据我院现有的条件，临床药师采用4Ts评分系统来评估。该评分系统根据4个评估要素选择对应的条件进行评分——（1）PLT减少的数量特征：本例患者PLT减少＞50%，评分为2分。（2）应用肝素类药物后PLT减少的时间特征：本例患者PLT减少出现在使用肝素10 d之后，评分为1分。（3）血栓形成的类型：本例患者目前无出血或新的血栓形成，评分为0分。（4）其他导致PLT减少症的原因：临床药师通过查阅文献发现，万古霉素引起PLT减少的发病率分别为5.9%和7.1%，与用药时间有一定相关性，多发生在用药后1～2周[22－23]。其发生机制可能是药物依赖性特异质高敏反应：患者使用万古霉素后体内产生了药物依赖性抗体，即抗PLT抗体，该抗体的Fab片段可与PLT膜上的相关抗原特异性结合，从而引起PLT被吞噬破坏[24－25]。临床药师评估分析万古霉素导致肾功能损害的可能性较大，思考该患者此时对万古霉素本身是否较为敏感，加上给药剂量过大，可能更容易发生PLT减少等药品不良反应，故该项评估要素评分为1分。最终，4Ts系统评分为4分，中度怀疑（6～8分为高度怀疑，4～5分为中度怀疑，0～3分为低度怀疑）。是否停用低分子肝素需要结合临床实际情况来决定，药师分析：（1）本例患者为骨盆骨折内固定术后，因肢体制动，同时合并有感染，容易发生静脉血栓，积极合理地使用低分子肝素预防静脉血栓可显著改善预后[26]。（2）肝素全身抗凝被认为是FES的潜在治疗方法，虽然还没有大样本随机对照临床研究支持，但有文献报道，肝素类药物能够提高表皮生长因子的生物活性，维持肺泡壁的完整性，有利于清除肺水，改善FES的呼吸困难[27]。（3）本例患者4Ts评分为4分，需要根据抗PF4-肝素复合物的自身抗体情况来确诊，但我院目前无法开展该项目。从临床实际情况来看，患者目前凝血功能正常，无出血、血栓形成等表现，并未达到需要立即停用低分子肝素的要求。综合上述3点，药师建议先停用万古霉素，继续使用低分子肝素，同时密切监测患者的PLT、凝血功能等相关指标，告知患者家属密切关注是否有皮下瘀斑、刷牙出血、鼻出血、下肢肿胀等症状。

停用万古霉素后，8月5日患者复查Scr逐渐下降，PLT快速回升，根据国家不良反应中心制定的关联性评价标准，该病例中万古霉素导致肾功能损害、PLT减低的药品不良反应关联性评价为“很可能”。

4 结语

通常情况下，术后并发的脓毒血症，因在手术创伤与感染的双重打击下，进展较快，常伴有多个器官功能衰竭，且常伴有高热、低血压等临床症状[28]。本例患者在骨盆骨折术后出现高热、低血压、呼吸困难、低氧血症，以及心、肝、肾功能损害和感染指标PCT、CRP明显增高，使得FES与脓毒性休克难以区分：本例患者是因FES急性期导致感染指标PCT、CRP异常增高，从而易被误诊为感染性休克或FES合并感染性休克。PCT一般在感染病原菌后的2 h开始升高，6～8 h达到分泌高

峰，一般＞10 ng/mL提示感染性休克[29]，其他非感染性疾病可能也会导致PCT的增高，但一般不超过10 ng/mL。根据上述文献依据，本例患者似乎可被诊断为感染性休克，但在抗菌药物广覆盖治疗4 d后，PCT仍没有下降，而在治疗FES后，PCT明显下降。临床药师结合患者的用药治疗转归分析，认为有可能为重症FES急性应激导致PCT异常增高，而非感染性休克导致。但目前并未查阅到FES导致PCT等感染指标异常增高的文献报道，需要药师和临床科室重视并持续关注、收集这方面的资料。

FES的诊断和治疗均无统一标准，常进展迅速，当合并其他疾病或特殊病理状态时，临床治疗经验更为有限。本例患者治疗过程中，临床药师凭借自身的药学专业知识，根据查找、整合的文献资料，结合患者的实际病情，为患者提供了个体化用药方案的药学服务，保障了临床治疗用药的有效性。目前基因测序、血药浓度监测等是提高疾病精准治疗和减少药物不良反应的重要手段，临床药师除积极借助上述先进诊疗手段外，也应具备在先进诊疗手段缺失时的逐步排查分析疑似药品不良反应的工作能力，尽量避免或减少药品不良反应进一步造成的损害，保障患者用药的安全性。

参考文献

[1] 陈中伟，张俊飞，杜武军，等. 脂肪栓塞综合征诊治的临床研究进展[J]. 创伤外科杂志，2021，23(1)：78-81.
CHEN Z W，ZHANG J F，DU W J，et al. Progress in clinical research of diagnosis and treatment of fat embolism syndrome[J]. J Trauma Surg，2021，23(1)：78-81.

[2] HUANG C H，HSIEH M H. Isolated cerebral fat embolism syndrome：an extremely rare complication in orthopaedic patients[J]. ANZ J Surg，2021，91(10)：2211-2213.

[3] KAINOH T，IRIYAMA H，KOMORI A，et al. Risk factors of fat embolism syndrome after trauma：a nested case-control study with the use of a nationwide trauma registry in Japan[J]. Chest，2021，159(3)：1064-1071.

[4] 但倩，吴海燕，黄昀桀，等. 脂肪栓塞综合征的临床表现及影像诊断分析[J]. 中国骨伤，2024，37(3)：306-310.
DAN Q，WU H Y，HUANG Y J，et al. Clinical manifestation and imaging diagnostic analysis of fat embolism syndrome[J].Chin J Orthop Traumatol，2024，37(3)：306-310.

[5] GURD A R，WILSON R I. The fat embolism syndrome [J]. J Bone Joint Surg Br，1974，56B(3)：408-416.

[6] 邓宇涛，陈慧，梁映亮，等. 降钙素原对ICU血流感染患者中脓毒血症的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床，2021，28(11)：1856-1859.
DENG Y T，CHEN H，LIANG Y L，et al. The value of PCT in the diagnosis of sepsis in ICU patients with blood flow infection[J]. Labeled Immunoass Clin Med，2021，28(11)：1856-1859.

[7] 吴钦良，嵇金陵，张小云. 血清降钙素原动态检测对脓毒血症诊断和预后的应用价值分析[J]. 临床血液学杂志，2018，31(12)：901-903.
WU Q L，JI J L，ZHANG X Y. Application value of serum procalcitonin in diagnosis and prognosis with sepsis[J]. J Clin Hematol，2018，31(12)：901-903.

[8] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志，2012，21(9)：944-951.
Expert Consensus Group on Emergency Clinical Application of Procalcitonin. Expert consensus on emergency clinical application of procalcitonin (PCT) [J]. Chin J Emerg Med，2012，21(9)：944-951.

[9] 梁羽，方跃，屠重棋，等. Pilon骨折手术部位感染的危险因素分析[J]. 中国骨伤，2014，27(8)：650-653.
LIANG Y，FANG Y，TU C Q，et al. Analyzing risk factors for surgical site infection following Pilon fracture surgery [J]. China J Orthop Traumatol，2014，27(8)：650-653.

[10] 李永顺，刘鸿博. 创伤性脑型脂肪栓塞的诊治分析[J]. 中国伤残医学，2014，22(4)：82-83.
LI Y S，LIU H B. Diagnosis and treatment of traumatic cerebral fat embolism[J]. Chin J Trauma Disabil Med，2014，22(4)：82-83.

[11] 张秀峰，陈伟，陈哲，等. 急性呼吸衰竭为主要表现的脂肪栓塞综合征6例临床分析[J]. 临床肺科杂志，2013，18(7)：1313-1314.
ZHANG X F，CHEN W，CHEN Z，et al. Clinical analysis of 6 cases of fat embolism syndrome with acute respiratory failure as the main manifestation[J]. Clin J Pulm Med，2013，18(7)：1313-1314.

[12] 隋怡，王晓曼，于健. 12例脂肪栓塞综合征的临床诊疗分析[J]. 大连医科大学学报，2019，41(1)：51-54.
SUI Y，WANG X M，YU J. Clinical analysis of 12 cases fat embolism syndrome diagnosis and treatment[J]. J Dalian Med Univ，2019，41(1)：51-54.

[13] 方洪松，黄文泽，彭昊，等. 全髋关节置换术后脂肪栓塞综合征的诊治分析[J]. 实用骨科杂志，2013，19(7)：646-648.
FANG H S，HUANG W Z，PENG H，et al. Diagnosis and treatment of fat embolism syndrome after total hip replacement[J]. J Pract Orthop，2013，19(7)：646-648.

[14] 王东振，史立信，臧颖卓，等. 骨折并脑型脂肪栓塞综合征七例诊治分析[J]. 实用心脑肺血管病杂志，2016，24(4)：82-85.
WANG D Z，SHI L X，ZANG Y Z，et al. Diagnosis and treatment of 7 fracture patients complicated with cerebral fat embolization syndrome[J]. Pract J Card Cereb Pneumal Vasc Dis，2016，24(4)：82-85.

[15] 王青欢，尹国强，吴娟. 高压氧联合大剂量甲泼尼龙琥珀

酸钠治疗脂肪栓塞综合征的疗效评价[J]. 宁夏医学杂志,2012,34(6):515-516.
WANG Q H, YIN G Q, WU J. Treatment of patients with fat embolism syndrome after trauma by hyperbaric oxygen combined with methylprednisolone[J]. Ningxia Med J,2012,34(6):515-516.

[16] 齐文旗,张斌,郑忠骏,等. 拯救脓毒症运动:2021年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南[J]. 中华急诊医学杂志,2021,30(11):1300-1304.
QI W Q, ZHANG B, ZHENG Z J, et al. Save sepsis campaign: 2021 international management guide for sepsis and septic shock[J]. Chin J Emerg Med, 2021, 30(11): 1300-1304.

[17] 宋建新. 糖皮质激素在重症感染发热性疾病中的应用[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(3):188-191.
SONG J X. Effectiveness of treatments with corticosteroids for severe febrile diseases[J]. J Crit Care Intern Med,2018,24(3):188-191.

[18] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会,中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南:2023年版[J]. 胃肠病学,2023,28(7):397-431.
Technology Committee on DILI for Prevention and Management, Chinese Medical Biotechnology Association, Study Group of Drug-induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver Disease. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury: 2023 version[J]. Chin J Gastroenterol, 2023, 28(7):397-431.

[19] RYBAK M, LOMAESTRO B, ROTSCHAFER J C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66(1): 82-98.

[20] TROTMAN R L, WILLIAMSON J C, SHOEMAKER D M, et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(8): 1159-1166.

[21] CUKER A, GIMOTTY P A, CROWTHER M A, et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. Blood, 2012, 120(20): 4160-4167.

[22] MOENSTER R P, LINNEMAN T W, FINNEGAN P M, et al. Daptomycin compared to vancomycin for the treatment of osteomyelitis: a single-center, retrospective cohort study[J]. Clin Ther, 2012, 34(7): 1521-1527.

[23] MARINHO D S, HUF G, FERREIRA B L A, et al. The study of vancomycin use and its adverse reactions associated to patients of a Brazilian University hospital[J]. BMC Res Notes, 2011, 4: 236-238.

[24] 王星. 万古霉素致血小板减少症的研究进展[J]. 药物不良反应杂志,2017,19(4):282-284.
WANG X. Research progress in vancomycin-induced thrombocytopenia[J]. Adverse Drug React J, 2017, 19(4): 282-284.

[25] 张金红,余林芳,侯微,等. 万古霉素致血小板减少症的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(15):1607-1612.
ZHANG J H, YU L F, HOU W, et al. Research advances in thrombocytopenia induced by vancomycin[J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(15): 1607-1612.

[26] 代嘉,刘海勇,张戟风. 低分子肝素对下肢创伤患者术后住院期间下肢深静脉血栓的预防作用[J]. 血管与腔内血管外科杂志,2023,9(5):620-623.
DAI J, LIU H Y, ZHANG J F. Preventive effect of low molecular weight heparin on lower extremity deep venous thrombosis in patients with lower extremity trauma during postoperative hospitalization[J]. J Vasc Endovasc Surg, 2023, 9(5): 620-623.

[27] 付潇潇,刘群,耿辉. 低分子肝素联合表皮细胞生长因子对吸入性损伤大鼠肺治疗效果的研究[J/OL]. 中华损伤与修复杂志(电子版),2009,4(5):532-537[2024-09-10]. https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zhssyxfzz200905006.
FU X X, LIU Q, GENG H. Protective effect of low molecular weight heparin and epidermal growth factor in smoke inhalation injury in rats' model[J]. Chin J Inj Repair Wound Heal Electron Ed, 2009, 4(5): 532-537[2024-09-10]. https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zhssyxfzz200905006.

[28] 曾小娜,尹连红,许丽娜. 脓毒症性急性肾损伤发病机制[J]. 生理科学进展,2020,51(2):122-126.
ZENG X N, YIN L H, XU L N. Pathogenesis of sepsis induced acute renal injury[J]. Prog Physiol Sci, 2020, 51(2): 122-126.

[29] 吴波,张琼芳,王芳,等. 脓毒血症患者血清PCT、内毒素、CRP水平与病原菌及预后的关系分析[J]. 中国血液净化,2022,21(6):432-435.
WU B, ZHANG Q F, WANG F, et al. The relationship between serum levels of procalcitonin, endotoxin and C-reactive protein and pathogenic bacteria and prognosis in sepsis patients[J]. Chin J Blood Purif, 2022, 21(6): 432-435.

(收稿日期:2024-06-06 修回日期:2024-10-15)
(编辑:刘明伟)