

者停止咯粉色泡沫痰;4月16日停用无创呼吸机间断辅助通气,鼻导管吸氧 $3\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 。患者病情稳定,活动后呼吸急促;4月21日停止吸氧未诉不适,胸部CT检查无异常;患者不愿继续行牙龈脓肿治疗及右下第一磨牙(46牙)拔除术,未再接触盐酸利多卡因注射液,出院。

## 2 讨论

该患者既往无药物过敏史;用药与不良反应发生存在时间逻辑关系;盐酸利多卡因说明书注明可引起低血压、惊厥昏迷及呼吸抑制等不良反应。此外,国内外均有盐酸利多卡因致过敏性休克及肺水肿的报道<sup>[2,3]</sup>;停用利多卡因注射液,对过敏性休克及肺水肿治疗后患者痊愈;患者后期未再使用该药物;排除合并用药及患者病情进展等其他导致该反应的因素。根据药品不良反应判定标准<sup>[1]</sup>,本例患者出现过过敏性休克继发肺水肿很可能是由盐酸利多卡因注射液所致。检索CNKI、WanFang Data等文献数据库,发现文献报道肺水肿多为利多卡因中毒或口腔外的麻醉给药,且多为临床诊断未经CT证实。因此,本病例系国内首次经胸部CT证实的口腔局部浸润麻醉致肺水肿报告。

利多卡因是酰胺类中效局麻药,因其盐酸水溶液稳定性好、起效快、麻醉作用强、组织穿透性强等优势,常用于口腔的局部麻醉。通常认为酰胺类(利多卡因)较酯类(普鲁卡因)局麻药导致变态反应的风险较低,相对更安全<sup>[4]</sup>。文献研究表明,口腔科用利多卡因致不良反应具有女性多于男性、发生时间快(常在10 min内发生)、多为过敏反应(休克)、可累及全身多个系统的特点<sup>[5]</sup>。利多卡因致过敏反应的发生机制目前尚不清楚,有文献认为与其防腐剂甲基对羟基苯甲酸酯和对羟基苯甲酸酯在机体中形成半抗原有关;或者酰胺类局麻药在肝脏的代谢产物(单乙基甘氨酸和二甲基苯胺)与人体蛋白结合成抗原相关<sup>[6,7]</sup>。Kim等<sup>[8]</sup>认为肥大细胞等免疫相关细胞可能在过敏反应中起关键作用,而利多卡因在牙龈较长时间接触产生较多的肥大细胞是口腔局部麻醉产生过敏反应的重要因素。急性肺水肿是急性左心衰竭常见的表现<sup>[9]</sup>。张政<sup>[10]</sup>曾报道利多卡因口腔局部麻醉致过敏性休克继发左心衰竭1例,并分析了造成左心衰竭的可能原因:休克心肌缺血缺氧、补液过多过快、大量应用糖皮质激素及升压药。该例患者不存在过多过快补液、大量使用糖皮质激素及升压药的情况,因此休克过程中出现的肺水肿,可能与心肌缺氧所致的心功能下降,继而急性左心衰竭相关;但该患者使用常规剂量发生的一过性听力障碍的原因需进一步研究。

该病例系首次经CT证实的口腔科利多卡因致严重过敏继发肺水肿报道,提醒口腔科医师需注意口腔利多卡因麻醉中的严重不良反应。口腔科应用利多卡因时需详细询问过敏史及健康状况;合理正确使用药品;常备急救设备及药品;密切观察,加强

监护以便一旦发生不良反应能及时给予有效治疗。与此同时,在患者抢救过程中需注意心功能情况,防止肺水肿发生。

## 参 考 文 献

- 魏晶,王瑜歆.药品不良反应报告因果关系评价方法概述[J].中国药物警戒,2011,8(10):600-602
- Khokhlov VD, Krut MI, Sashko SI. Anaphylactic shock following administration of lidocaine after negative skin test[J]. KlinMed(Mosk),2012,90(7):62-64
- 虞修淮,石峰,周汇文.利多卡因致严重过敏性休克伴肺水肿的分析(附3例报告)[J].中国医师进修杂志,1993,14(8):25-26
- 杨宝峰.药理学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:114
- 王慧,赵世丹,刘翠丽,等.利多卡因口腔科用药致不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2012,9(8):481-484
- 刘忠华,周冰.22例利多卡因致严重不良反应文献分析[J].临床药物治疗杂志,2011,9(6):53-55
- 左巧云,王黎青,罗亮,等.利多卡因致严重过敏和神经毒性反应[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(8):903-904
- Kim H, Lee JM, Seo KS, et al. Anaphylactic reaction after local lidocaine infiltration for retraction of retained teeth[J]. J Dent Anesth Pain Med,2019,19(3):175-180
- 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M].第14版.北京:人民卫生出版社,2013:1804-1808
- 张政.利多卡因口腔局部麻醉致过敏性休克继发性左心衰竭[J].药物不良反应杂志,2007,9(5):363-364  
(2020-07-06 收稿 2020-09-27 修回)

# 来氟米特致重症药疹 1 例

杨春兰<sup>1</sup> 王康<sup>2</sup> 汪燕燕<sup>1</sup> 夏泉<sup>1</sup> 许杜娟<sup>1</sup>

(安徽医科大学第一附属医院 1.药剂科;

2.风湿免疫科 合肥 230022)

关键词 来氟米特;重症药疹;药品不良反应

中图分类号:R976 文献标识码:B

文章编号:1005-0698(2021)01-0071-03

## 1 病例资料

患者,女,42岁,因“间断发热伴皮疹8年余,再发加重

10天”于2018年11月14日入院。患者8年前被明确诊断为成人斯蒂尔病(adult onset Still's disease, AOSD),予激素及甲氨蝶呤规律治疗有效。2018年9月10日再次出现发热,完善检查考虑疾病复发,将甲泼尼龙片加量至 $40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,同时停用甲氨蝶呤,改为来氟米特片(苏州长征-欣凯制药有限公司,批号:180306) $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,*po*。10月17日门诊复查将甲泼尼龙片调整为 $28\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,来氟米特片剂量调整为 $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。11月4日患者再次出现发热,发热前伴畏寒,体温最高 $38.8^{\circ}\text{C}$ 。11月10日患者出现前胸后背及双手掌红色皮疹伴瘙痒,以及口腔溃疡,收住入院。病程中患者有排尿排便疼痛。否认食物及药物过敏史及家族遗传性疾病史。入院查体可见口唇多发溃疡,面部、前胸、后背、双足掌面可见红色皮疹,伴瘙痒,部分可见水疱破溃;双眼眼睑轻度水肿,结膜充血,附黏稠分泌物;会阴可见溃疡。血常规:WBC  $1.44\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ , Hb  $142\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ , Plt  $266\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ;生化:Alb  $32.9\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 总胆红素(TBIL)  $36.2\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , ALT  $310\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ , AST  $348\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ , AKP  $2\ 516\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ , SCr  $50.9\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , C反应蛋白(CRP)  $64.7\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 红细胞沉降率(ESR)  $3\text{ mm}\cdot\text{h}^{-1}$ ;铁蛋白(SF)  $1\ 571\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。心电图示:窦性心动过速,心率121次/min。心脏彩超示左室顺应性下降。入院初步诊断:重症药疹、成人斯蒂尔病、肝功能损害,白细胞减少症。

入院第2天,患者皮疹较前增多,口腔及外阴疼痛,予地塞米松 $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,重组人粒细胞刺激因子针对症处理,同时经验性给予莫西沙星联合头孢哌酮/舒巴坦抗感染,注射用还原型谷胱甘肽、复方甘草酸苷注射液改善肝功能。第3天,患者体温恢复正常,双足底及脚掌出现可见散在水疱,部分融合成片,外阴及肛周皮肤破溃。胸部CT示:两肺间质性炎症,右肺中叶及两肺下叶纤维灶,右肺下叶肺大疱。第5天患者自诉心慌,皮疹增多,皮肤水疱较前增大,予以美托洛尔降低心率,曲美他嗪营养心肌。第7天,患者全身皮疹颜色稍减退,皮疹及水疱数目较前未见明显增多。第8天予以地塞米松减量至 $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。第9天,口唇部分可见结痂,颜面部局部可见再生皮肤,双足水疱部分已吸收,外阴及肛周可见片状融合瘀斑,部分破溃,炎症指标下降,白细胞恢复正常,肝功能明显改善,停用抗菌药物。第11天,全身皮疹较前明显减退,外阴及肛周皮疹明显减少。第16天患者仍有活动后胸闷气喘,双手及双足可见部分表皮开始出现脱落。第21天,一般情况较前明显改善,将激素改为甲泼尼龙 $60\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$  *po*。第24天皮疹好转出院。

## 2 讨论

该患者原发病 AOSD 是以发热(单峰或双峰)、皮疹、关节炎三联征为特征<sup>[1]</sup>,典型皮疹为随发热出现的红色斑丘疹,不伴有瘙痒症状,热退后皮疹消失不留痕迹<sup>[2]</sup>。而此次入院时有发热、皮疹、眼睑水肿、结膜充血、还有口腔及生殖器溃疡,但发热的热型,皮疹持续不退且伴瘙痒,无关节症状均提示该患者不符合 AOSD 病情复发。且该患者是在加用

来氟米特片2个月后发现皮疹,符合时间先后关系,符合来氟米特已知的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)类型,停药对症治疗后皮疹、转氨酶等均有所好转。采用《药品不良反应报告和监测管理办法》<sup>[3]</sup>中 ADR 因果关系判断标准进行评价,来氟米特与重症药疹的关联性为很可能。

重症药疹是指皮肤广泛损害和伴有明显全身中毒症状及内脏损害的药疹,包括 Stevens-Johnson 综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)及药物超敏反应综合征(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS)等<sup>[4]</sup>。特征是病情进展快,皮损广泛,全身症状严重,可危及患者生命,可疑致敏药物多样,常以别嘌醇、磺胺类、抗癫痫药物多见<sup>[5]</sup>。发病机制主要由T细胞介导的迟发型变态反应引起<sup>[6]</sup>,机制包括 Fas-Fas 配体相互作用;穿孔素/颗粒酶 B 途径;颗粒溶素、促凋亡蛋白及肿瘤坏死因子- $\alpha$  参与其中<sup>[7]</sup>。本病例为来氟米特所致 SJS。

来氟米特常见 ADR 包括转氨酶升高、白细胞下降、腹泻、皮疹,而重症药疹仅见于少量病例报道。根据日本市场营销后的监测结果,5 163 例接受来氟米特治疗的患者中有 13 例出现 SJS 的报告<sup>[8]</sup>,提示其导致重症药疹的发生率较低。叶果馨等<sup>[9]</sup>报道 1 例肾病综合征患者使用来氟米特导致 TEN,皮肤损伤共累及体表面积约 85%。Vaish 等<sup>[10]</sup>报道 1 例来氟米特导致 DIHS,除了皮疹外还出现黄疸、转氨酶升高、嗜酸性粒细胞计数升高等症状。Shastri 等<sup>[11]</sup>报道了 5 例来氟米特致严重皮肤 ADR 的病例,表现为皮疹、发热、口腔黏膜溃疡、淋巴结肿大、腹泻、黄疸等。本例患者临床表现为皮疹、发热、眼睑水肿、结膜充血、口腔生殖器黏膜溃疡、转氨酶升高。文献报道中来氟米特所致重症药疹的发病时间长短不一,最短 2 d<sup>[9]</sup>,最长 10 个月<sup>[12]</sup>,大多集中于 1~3 个月<sup>[8, 11, 13, 14]</sup>。可能原因:①来氟米特引起重症药疹为迟发型超敏反应<sup>[15]</sup>;②来氟米特药动学特点是存在肝肠循环,半衰期为 15~18 d<sup>[16]</sup>,药理学特点是通过抑制二氢乳酸脱氢酶降低 T 细胞和 B 细胞增殖<sup>[17]</sup>,产生免疫抑制的作用,使得机体对抗原的反应作用减弱;同时来氟米特多用于自身免疫性疾病,该类疾病常与糖皮质激素联合使用,对过敏反应的抑制导致超敏反应的延迟。因此来氟米特导致 ADR 的潜伏期相对较长。

来氟米特导致重症药疹是严重的 ADR,其机制尚不明确,使用期间需密切监测药物安全性。皮疹或黏膜异常改变、伴或不伴发热是多数患者的首发症状<sup>[8, 9, 13, 14]</sup>,所以一旦出现皮疹,应考虑立即停药并积极给予治疗。

## 参 考 文 献

- 1 周乔,龙丽,周彬.成人斯蒂尔病 107 例临床特点及预后分析[J].中华风湿病学杂志,2016,20(3):181-186
- 2 周沙.成人斯蒂尔病的临床和病理特征分析[D].杭州:浙江大学硕士学位论文,2018
- 3 原国家卫生部.药品不良反应报告和监测管理办法[S].卫生部 81 号令.2011

- 4 陈晶晶,苏玉华,施辛,等.重症药疹严重程度评价系统(一)[J].实用皮肤病学杂志,2019,12(3):161-163
- 5 赵秘密,贺羽,周汛.重症药疹的临床治疗进展[J].现代医药卫生,2016,32(24):3793-3796
- 6 吴超,刘铁军,晋红中.药物不良反应的流行病学和发病机制研究进展[J].中华皮肤科杂志,2014,47(7):521-524
- 7 Yacoub MR, Berti A, Campochiaro C, et al. Drug induced exfoliative dermatitis: State of the art [J]. Clin Mol Allergy, 2016, 14(1):9
- 8 Suess A, Sticherling M. Leflunomide in subacute cutaneous lupus erythematosus- two sides of a coin [J]. Int J Dermatol, 2008, 47(1):83-86
- 9 叶果馨,汤日宁,刘宏,等.来氟米特引起中毒性表皮坏死松解症一例[J].中华肾脏病杂志,2016,32(3):227-228
- 10 Vaish AK, Tripathi AK, Gupta LK, et al. An unusual case of DRESS syndrome due to leflunomide [J]. BMJ Case Reports, 2011, doi: 10.1136/ber.06.2011.4330
- 11 Shastri V, Betkerur J, Kushalappa PA, et al. Severe cutaneous adverse drug reaction to leflunomide: a report of five cases [J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2006, 72(4):286-289
- 12 祖国友,那红军.来氟米特致剥脱性皮炎1例[J].中国误诊学杂志,2006,6(20):4093-4094
- 13 王志英,角灿武,沈实现.来氟米特致皮肤严重不良反应的药学处置[J].中国现代药物应用,2014,8(3):158-159
- 14 Wang Y, Wang F, Li H, et al. Toxic epidermal necrolysis induced by leflunomide in a patient with rheumatoid arthritis [J]. J Clin Rheumatol, 2019, doi: 10.1097/rhu.0000000000000997
- 15 Chen CB, Abe R, Pan RY, et al. An updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity [J]. J Immunol Res, 2018, 3(1):1-22
- 16 姚宏伟,李俊,金涌,等.单剂量口服来氟米特的人体药动学[J].中国药理学杂志,2003,38(1):47-49
- 17 姜红,任耘,罗粤.新型免疫调节剂——来氟米特[J].中国新药与临床杂志,2004,23(7):451-454

(2020-08-04 收稿 2020-10-14 修回)

(上接第47页)

- 12 周良辅,翁心华,黄仲义,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
- 13 罗万慰,朱春香,张海燕,等.某院85例万古霉素血药浓度监测结果分析及药学监护[J].中国医院药学杂志,2015,35(12):1142-1147
- 14 孙兰菊,房杰,陈明慧,等.腹腔感染病原菌耐药性监测[J].中华医院感染学杂志,2013,23(23):5854-5856
- 15 中华医学会外科学分会.中国腹腔感染诊治指南(2019版)[J].中国实用外科杂志,2020,40(1):1-16
- 16 刘晓东,熊梦瑶,朱旭,等.卡泊芬净药物不良反应的分析[J].中国临床药理学杂志,2018,34(13):88-90
- 17 国家药品不良反应监测中心.日本警示卡泊芬净的严重皮肤反应风险[J].内科,2017,12(4):515
- 18 Kaushansky K. Thrombopoietin [J]. N Engl J Med, 1998, 339(11):746-754
- 19 王梅,王雅杰.细胞因子对造血干/祖细胞在体外扩增作用的研究进展[J].中国癌症杂志,2000,100(1):87-89
- 20 王雪涛.重组人血小板生成素与白细胞介素-11 联用治疗化疗后血小板减少症的随机对照研究[J].中华肿瘤防治杂志,2008,15(14):1119-1120
- 21 任天舒,张岩,曲佳鑫,等.重组人血小板生成素与重组人白细胞介素 11 治疗血小板减少症疗效与安全性的 Meta 分析[J].药物流行病学杂志,2016,25(1):10-14
- 22 中国临床肿瘤学会.肿瘤放疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南[J].2017,39(11):868-878
- 23 谷焰,郑玲,伍建蓉,等.G-CSF 与 GM-CSF 联合用药治疗化疗后骨髓抑制的比较[J].肿瘤防治研究,2007,34(2):146-148
- 24 冯威健,刘义冰,刘巍,等.G-CSF/GM-CSF 序贯给药与 G-CSF 单药防治化疗后骨髓抑制的对比研究[J].中国肿瘤临床,2001,28(12):37-40

(2020-06-04 收稿 2020-10-20 修回)