

采用 ALDEN 标准判别 1 例中毒性表皮坏死松解症病例的致敏药物与分析

张颖佩 郑香宜 吴建华

(武汉大学中南医院药学部 武汉 430070)

摘要 本文报道 1 例脑出血术后患者出现中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)并死亡的案例,并引入表皮坏死松解症药物因果关系推算法(ALDEN)标准,对可能引发 TEN 药物相关性大小进行评价。根据 ALDEN 标准,临床药师从反应间隔时间、药物存在情况、激发试验、停药试验、潜在相关性和其他影响因素这 6 个方面评估患者所用药物导致 TEN 的可能性大小,从而筛选出最可能的致敏药物为莫西沙星。ALDEN 标准作为一种针对 TEN 的特异性药品不良反应判断标准,值得被推广。

关键词 莫西沙星;中毒性表皮坏死松解症;死亡;ALDEN 标准;药品不良反应

中图分类号:R758.25 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2021)09-0626-05

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.09.010

Identification of Sensitizing Drugs in a Case of Toxic Epidermal Necrolysis by ALDEN Standard

Zhang Yingpei, Zheng Xiangyi, Wu Jianhua

Department of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430070, China

ABSTRACT This article records a case of toxic epidermal necrolysis (TEN) and death after cerebral hemorrhage, and introduces the Algorithm of Drug Causality for Epidermal Necrolysis (ALDEN) standards to evaluate the relevance of drugs that may trigger TEN. According to the ALDEN standard, the clinical pharmacist evaluates the likelihood of TEN caused by the drug used by the patient from the six aspects of response interval, drug presence, provocation test, drug withdrawal test, potential correlation and other influencing factors, so as to select the most possible allergenic drug, which seems to be moxifloxacin. As a judging standard for specific adverse drug reactions of TEN, the ALDEN standard is worthy of being promoted.

KEY WORDS Moxifloxacin; Toxic epidermal necrolysis; Death; ALDEN standard; Adverse drug reaction

1 病例资料

患者,男,63岁,因“突发呕吐、四肢乏力 19 h 余”于 2020 年 12 月 26 日入住我院神经外科。患者有高血压病史 5 年,否认食物、药物过敏史。入院体检:T 36.6℃,P 76 次/min,R 19 次/min,BP 165/100 mmHg;患者昏睡,强刺激可唤醒,能遵嘱动作,言语错乱,格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS)14 分;双侧瞳孔等大等圆,直径约 2.5 mm,光反射灵敏;心肺腹体检无异常。急诊 CT 提示:左侧顶颞叶可见团片状高密度影,较大层面范围约 58 mm×33 mm,双侧脑室、三脑室内可见少许铸形高密度影,考虑左侧顶颞叶出血破入脑室。入院诊断为“颞顶叶脑出血破入脑室”。

入院第 2 天,患者于全麻下行颅内血肿清除术,手术顺利。围手术期予以注射用头孢替唑(天津新

丰制药有限公司,规格:1.0 g,批号:21050101)2 g, ivd, bid 预防感染;氟比洛芬酯注射液(北京秦德制药有限公司,规格:5 ml/50 mg,批号:3E210T)0.075 g, ivd, bid 止痛;注射用丙戊酸钠(沈阳新马药业有限公司,规格:0.4 g,批号:20103101)1.2 g, iv 泵入, qd 预防癫痫及营养支持等治疗。术后三大常规、肝肾功能等均未见明显异常。入院第 4 天,抗癫痫药物更换为丙戊酸钠缓释片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,规格:0.5 g,批号:AHG0157]0.5 g, po, bid。第 6 天,患者神志清楚,痰多,自主咳痰较弱,伴发热,体温最高 38.5℃,GCS 评分 14 分。复查血常规:WBC $9.71 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 84.3%,降钙素原(PCT) 0.11 ng·ml⁻¹, C 反应蛋白(CRP) 17.5 mg·L⁻¹;胸部 CT 提示双肺坠积性肺炎。患者出现肺部感染,遂停用头孢替唑,换用注射用头孢哌酮/舒巴坦(辉瑞制药有限公司,规格:头孢哌酮 0.5 g/

舒巴坦 0.5 g,批号:DK7606)3 g, ivd, bid,联合盐酸莫西沙星注射液(拜耳医药保健有限公司广州分公司,规格:0.4 g,批号:BXJ98VZ)0.4 g, ivd, qd。第16天,患者咳嗽咳痰好转,神志清楚,无发热,肺部感染得到控制。第18天停用莫西沙星,第19天停用头孢哌酮/舒巴坦。复查肝肾功能无明显异常。

入院第21天,患者颈部及前胸出现散在深红色皮疹,未予特殊处理。第23天,患者意识较前变差,昏睡状,颈部及躯干红疹较前扩大,部分融合成片,颜色加深,予苯海拉明 20 mg, im, bid 抗过敏治疗。第25天,患者皮疹进一步加重,躯干、四肢可见大片红斑,局部疱疹,皮肤破溃,予地塞米松 10 mg, ivd, qd; 炉甘石外擦等处理。当日患者突发昏迷,呼喊刺痛无明显反应,GCS评分6分。急诊CT示脑积水,急诊行脑室外引流术,术后予头孢替唑 3 g, ivd, bid 抗感染治疗。第27天,患者消瘦,意识模糊,呈痛苦状面容,生命体征尚平稳,大部分皮肤出现松弛性水泡和表皮松解,尼氏征阳性,部分呈糜烂渗液,触痛明显,口腔、生殖器部位尚未累及。经皮肤科会诊,诊断为大疱表皮松解症型药疹、全身剥脱性皮炎”,可能与丙戊酸钠使用相关。予丙种球蛋白 20 g, ivd, qd;同时加强皮肤护理,0.9%氯化钠溶液、凡士林清洗及换药。临床药师提示,可引起大疱表皮松解症型药疹的药物,除了丙戊酸钠,还包括抗菌药物如头孢替唑、头孢哌酮/舒巴坦、莫西沙星等。临床药师采用 ALDEN 标准评估最有可能的致敏药物为莫西沙星,提醒临床医师后续治疗中应严格避免使用该药。第30天,患者全身皮疹剥脱面积进一步增大,予重组人肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白 25 mg, ih, q72h;重组人生长因子凝胶

适量,外用,q48h;地佐辛注射液 10 mg, ivd, qd;甲泼尼龙注射液 80 mg, ivd, qd;并以凡士林贴敷破损皮肤等治疗。临床药师提示,患者全身皮损严重,需加强支持对症治疗,包括控制室温在 25~28℃,维持水电解质平衡,保持呼吸道通畅,预防继发感染,控制疼痛,营养支持等。第32天,患者意识模糊,痛苦状面容,无发热,四肢内侧、前胸以及后背部可见皮肤破损,皮肤缺损处有少量渗液、渗血。第38天,患者意识模糊,无发热,躯干四肢糜烂面基本愈合,但腹部及臀部仍可见片状糜烂面,表面无脓血性分泌物,甲泼尼龙注射液减量至每日 60 mg。第42天,患者无发热,腹部及臀部皮损部加重,表面脓性分泌物覆盖,甲泼尼龙注射液减量至每日 40 mg。第43天中午,患者双侧瞳孔散大,光反射消失,四肢湿冷。体检:T 36.0℃,P 75次/min,R 10次/min,BP 56/35 mmHg。患者出现皮损化脓性感染伴感染性休克,立即给予注射用亚胺培南/西司他丁和利奈唑胺片抗感染,去甲肾上腺素注射液升压,复方右旋糖酐 40 注射液扩容等治疗。但患者病情仍持续恶化,2 h 后患者抢救无效临床死亡。

患者入院阶段主要治疗药物用法用量见图 1。

2 讨论

2.1 TEN 概述

该例患者脑出血术后发生中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)。皮疹最初起于颈部及前胸部,之后发展迅速,表现为全身性剥脱性皮炎。尽管给予积极救治,患者最终因皮损化脓性感染合并感染性休克而死亡。Stevens-Johnson 综

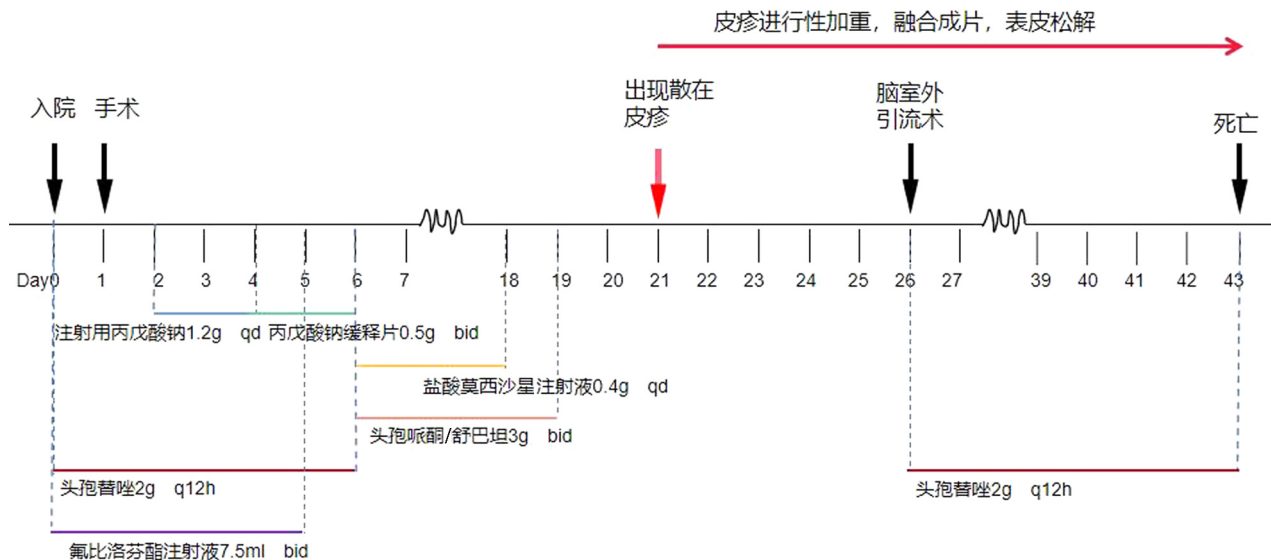


图 1 患者具体用药情况

合征(SJS)和TEN是一种以表皮脱落和多部位黏膜炎为主要特征的急性、重度皮肤病,约90%由药物引起;肺炎支原体,巨细胞病毒及疱疹病毒等其他潜在感染也有可能导致SJS和TEN;年发病率仅0.000 1%~0.000 7%^[1]。按皮损严重程度区分,剥脱皮肤面积<10%定义为SJS,剥脱皮肤面积>30%则定义为TEN^[2,3]。SJS的死亡率不到10%,而TEN的死亡率高达30%。患者在发疹前几天可能会出现发热、身体不适、上呼吸道症状和眼部炎症等急性前驱症状,持续1~4 d^[4,5]。皮疹一般初起于面部、颈部、胸部,似红斑型、麻疹型或猩红热型药疹,以后迅速发展为弥漫性紫红或暗红斑片且迅速波及全身,在红斑处出现大小不等的松弛性水泡和表皮松懈,尼氏征阳性,稍受外力即形成糜烂面,出现大量渗出,如烫伤样外观^[6],易伴有多系统损害,如抢救不及时,可因感染、毒血症、肾衰竭、肺炎或出血等导致死亡。目前认为TEN的发病机制主要有:①迟发型超敏反应;②抗原抗体反应;③类过敏反应。因此,其多发生在连续用药后,或继发于药物引起的皮疹,可于用药后数小时至数月内发病。

2.2 基于ALDEN标准的TEN致敏药物的判断

SJS/TEN多由药物引起。由于TEN的高死亡率,因此正确识别导致TEN的药物显得非常重要。尤其是在TEN的急性期,停止使用可疑药物对改善患者的预后十分重要,而其他治疗通常需要维持;在TEN康复后,患者需要防止再次接触该可疑药品,而其他非致敏药物可以继续使用^[7]。本例患者出现皮疹前,使用了5种药物,分别为丙戊酸钠、氟比洛芬酯、头孢替唑、莫西沙星以及头孢哌酮/舒巴坦。传统药品不良反应量表的5个判断标准——激发、解除激发、再激发、是否已知和其他病因^[8,9],缺乏特异性,很难区分以上5种药物的权重,往往是一种经验性判断。在该患者出现皮疹时,临床医生依据经验认为丙戊酸钠为致敏药物。但临床药师查阅文献发现,与SJS/TEN强相关的药物有别嘌醇^[10]、芳香族类抗惊厥药(如苯妥英、苯巴比妥、卡马西平和拉莫三嗪)^[11]、奈韦拉平、昔康类非甾体抗炎药、舍曲林以及磺胺类药物^[10];弱相关的药物包括醋酸类非甾体抗炎药、利福平、氨基青霉素、头孢菌素类、氟喹诺酮类、大环内酯类^[12]、四环素类抗菌药物^[1]。采用由RegiSCAR研究小组开发的表皮坏死松懈症药物因果关系推算法(algorithm of drug causality for epidermal necrolysis, ALDEN)标准^[1,7,13],该标准是针对TEN量身定制的特定因果关系评估方法,从6

个方面回顾性评估这5种可疑药物与SJS/TEN的因果关系,见表1、表2。

表1 ALDEN标准的具体评分规则

项目	评分	适用规则
①从摄入药物到反应开始的时间	极可能+3	5~28d
	很可能+2	29~56d
	可能+1	1~4d
	不太可能-1 排除-3	>56d 药物摄入晚于反应开始 (若之前对同一药物有反应,则1~4d对应极可能+3,5~56d为可能+1)
②发生反应时,药物存在的情况	一定存在0	尚未停药或停药时间小于5个半衰期
	怀疑-1	停药时间已超过5个半衰期,但存在药物相互作用或肝肾功能改变
	排除-3	停药时间已超过5个半衰期;且不存在药物相互作用或肝肾功能改变
③激发试验	阳性+4	使用相同药物后出现SJS/TEN
	阳性+2	使用类似药物后出现SJS/TEN,或相同药物后出现其他反应
	怀疑阳性+1	使用类似药物后出现其他反应
	不确定0 阴性-2	以前没有接触过该药 接触此药后无任何反应
④停止用药	中性0	停药
	阴性-2	持续用药无危害
⑤潜在相关性	强相关+3	先前研究中被定为高风险
	有关+2	先前研究中被定为风险较低
	怀疑相关+1	研究建议需要用药监测
	不确定0 不可疑-1	其他药物(包括新发布的药物) 先前研究中没有证据表明两者相关
⑥其他原因	可能-1	将药物的分数由高到低进行排名,如果至少有一个药物评分>3,则所有其他评分较低的药物都会因为“其他原因的可能性”而从其评分中减去1分
总分	-12~10	<0分:极不可能,0~1分:不太可能,2~3分:有可能,4~5分:很可能,≥6分:非常可能

表2 5种可疑药物的ALDEN标准评分

药物名称	①	②	③	④	⑤	⑥	合计	可能性评价
莫西沙星	3	0	0	0	2	0	5	很可能
头孢哌酮/舒巴坦	3	-3	0	0	2	-1	1	不太可能
丙戊酸钠	3	-3	0	0	1	-1	0	不太可能
氟比洛芬酯	3	-3	0	0	1	-1	0	不太可能
头孢替唑	3	-3	0	-2	2	-1	-1	极不可能

由表2可知,①从摄入药物到反应开始的时间,5种药物均在5~28 d范围内,均为3分;②5种药物中仅莫西沙星停药时间在5个半衰期内,为0分,其余药物得-3分;③无激发试验,均为0分;④患者在皮疹出现后仅再次使用了头孢替唑,此时皮损已加重、蔓延至全身,且再次使用头孢替唑后患者未出现新发皮疹,因此头孢替唑得-2分,其余为0分;⑤根据先前研究,头孢替唑、头孢哌酮/舒巴坦和莫西沙星均为弱相关+2分,丙戊酸钠不属于芳香族抗癫痫药,而氟比洛芬酯不属于昔康类或醋酸类非甾体抗

炎药,均判定为怀疑相关,得1分;⑥其他原因,综合①~⑤项,莫西沙星得分最高,且超过3分,其余可疑药物均减1分。最终判定:莫西沙星评价为很可能;头孢哌酮/舒巴坦、丙戊酸钠、氟比洛芬酯评价为不太可能;头孢替唑评价为极不可能。由此可见,导致患者出现TEN并死亡的药物似乎更有可能为莫西沙星,而不太可能是丙戊酸钠。

在亚洲,抗菌药物导致SJS/TEN的比例仅次于抗癫痫药物,其中磺胺类药物造成的病例最多, β -内酰胺类抗菌药物和喹诺酮类药物也占较大比例^[13]。莫西沙星的皮肤不良反应发生率为0.01%~0.10%,一般程度较轻,表现为斑丘疹、紫癜、脓疱。但有报道称其具有诱导药物超敏综合征和TEN的特性^[14]。感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病和某些细胞色素酶的基因多态性均会增加患病风险^[4]。甚至有眼科患者外用莫西沙星导致TEN的病例。发病机制可能与莫西沙星的代谢产物刺激CD95和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导细胞凋亡有关。白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)和TNF- α 的激活以及CD8⁺和CD4⁺T淋巴细胞的聚集刺激趋化因子的释放,导致巨噬细胞和自然杀伤细胞聚集到表皮,进而导致表皮大量破坏^[15]。

2.3 TEN的治疗与监护

尽管SJS/TEN的发病率很低,但其死亡率高,且具有种族差异,其中亚洲人受影响更严重^[16],因此临床需在出现相关前驱症状时便多加关注并给予适当治疗。一旦发生SJS/TEN,适当的处理措施应包括^[2,5,17-19]:①明确病因,停用可疑药物;②及时使用激素及抗组胺药物等抗过敏治疗;③注意避免继发感染;④纠正水、电解质紊乱,以防止终末器官低灌注和休克;⑤由于SJS/TEN的高代谢反应,需要尽早开始营养支持治疗,若累及口腔黏膜,可采用鼻饲管饮食;⑥重视患者的皮肤、黏膜护理及止痛治疗;⑦若进展至TEN,考虑免疫调节疗法,包括皮质类固醇、静注免疫球蛋白、环孢素和TNF- α 抑制剂,还可考虑进行血浆置换。该患者在最初出现散在皮疹时,已停用所有可疑药物,同时给予抗过敏、营养支持、免疫调节、皮肤护理等治疗。但由于皮质激素及免疫球蛋白的使用,使疾病后期患者体温一直处于正常范围,掩盖了病情变化,加之辅助检查及病情评估不及时,使患者在发生感染休克时未能得到积极的治疗。因此加强TEN患者感染情况的监护与评估,及早给予合适的抗感染治疗,对挽救患者生命、改善TEN预后十分重要。

参 考 文 献

- 1 Woolum JA, Bailey AM, Baum RA, et al. A review of the management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *Adv Emerg Nurs J*, 2019,41(1):56-64
- 2 Wolkenstein PE, Roujeau JC, Revuz J. Drug-induced toxic epidermal necrolysis[J]. *Clin Dermatol*, 1998,16(3):399-408
- 3 Yager JA. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A comparative review[J]. *Vet Dermatol*, 2014,25(5):406-e464
- 4 Creamer D, Walsh SA, Dzielwski P, et al. Uk guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2016,69(6):e119-e153
- 5 Ergen EN, Hughey LC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *JAMA Dermatol*, 2017,153(12):1344
- 6 Sato S, Kanbe T, Tamaki Z, et al. Clinical features of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *Pediatr Int*, 2018,60(8):697-702
- 7 Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. Alden, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Comparison with case-control analysis[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010,88(1):60-68
- 8 Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF. Can decisional algorithms replace global introspection in the individual causality assessment of spontaneously reported ADRs[J]. *Drug Saf*, 2006,29(8):697-702
- 9 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981,30(2):239-245
- 10 Miliszewski MA, Kirchoff MG, Sikora S, et al. Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: An analysis of triggers and implications for improving prevention[J]. *Am J Med*, 2016,129(11):1221-1225
- 11 Borrelli EP, Lee EY, Descoteaux AM, et al. Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with antiepileptic drugs: An analysis of the us food and drug administration adverse event reporting system[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(12):2318-2324
- 12 Pejčić AV. Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with the use of macrolide antibiotics: A review of published cases[J]. *Int J Dermatol*, 2021, 60(1):12-24
- 13 Wang YH, Chen CB, Tassaneeyakul W, et al. The medication risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in asians: The major drug causality and comparison with the us FDA label[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(1):112-120

· 指南 · 标准 · 规范 · 共识 ·

基于德尔菲法确定《心脏外科人血白蛋白合理使用快速建议指南》的临床问题及结局指标

徐晓宇¹ 方振威¹ 石秀锦¹ 翟所迪² 孔晴宇³ 孙立忠³ 侯晓彤³ 周鹏翔²
李慧博² 彭文星¹ 韩嘉伦¹ 安鹏姣⁴ 林阳¹

(1.首都医科大学附属北京安贞医院药事部 北京 100069; 2.北京大学第三医院药学部;
3.首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科; 4.北京医院药学部)

摘要 目的:人血白蛋白广泛用于心脏外科围手术期患者的综合管理中,但国内外缺乏相关指南及共识,课题组严格遵循指南制定规范,制定《心脏外科人血白蛋白合理使用快速建议指南》,旨在促进人血白蛋白的合理使用。**方法:**项目专家组各位专家通过三轮德尔菲法完成本指南临床问题及结局指标的确定。**结果:**第一轮共有3个临床问题与14个结局指标达成共识,补充了6个临床问题与1个结局指标;第三轮有10个临床问题与1个结局指标进一步达成共识。最终共有13个临床问题在本指南中必须形成推荐意见或说明(纳入),4个临床问题需根据证据质量与专家共识决定是否形成推荐意见(待定),形成14个关键结局,1个重要结局。**结论:**本研究通过三轮德尔菲法调查确定了需要纳入《心脏外科人血白蛋白合理使用快速建议指南》的临床问题与结局指标,为指南的后续制定工作奠定了良好的基础。

关键词 德尔菲法;心脏外科;人血白蛋白;快速建议指南;临床问题;结局指标

中图分类号:R977.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2021)09-0630-06

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.09.011

Based on the Delphi Method to Determine the Clinical Problems and Outcome Indicators of the Rapid Advice Guideline for Reasonable use of Albumin in Department of Cardiac Surgery

Xu Xiaoyu¹, Fang Zhenwei¹, Shi Xiujin¹, Zhai Suodi², Kong Qingyu³, Sun Lizhong³, Hou Xiaotong³,
Zhou Pengxiang², Li Huibo², Peng Wenxing¹, Han Jialun¹, An Pengjiao⁴, Lin Yang¹

1. Department of Pharmacy, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital; 3. Department of Cardiac Surgery, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University; 4. Department of Pharmacy, Beijing Hospital

ABSTRACT Objective:Based on the extensive use of human albumin in the comprehensive management of perioperative patients in cardiac surgery, but the current lack of guidelines and consensus in this field, we strictly follow the standard of guidelines to formulate the *Rapid Advice Guideline for Reasonable use of Albumin in Department of Cardiac Surgery*,

基金项目:北京市医院管理中心临床医学发展专项“扬帆”计划科研基金(编号:ZYLX201805)

通信作者:林阳 Tel:18910778667 E-mail:linyang3623@163.com

14 Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, et al. Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: An update[J]. Am J Clin Dermatol, 2015,16(6):475-493

15 Dhavaleswar A, Nayak V, Hande M, et al. Topical moxifloxacin-induced toxic epidermal necrolysis and stevens-johnson syndrome[J]. J Postgrad Med, 2019,65(2):125-126

16 Chang WC, Abe R, Anderson P, et al. SJS/TEN 2019: From science to translation[J]. J Dermatol Sci, 2020,98(1):2-12

17 Weaver CH, Huddleston HM, Kingsley MM, et al. Moxifloxacin-induced drug hypersensitivity syndrome with features

of toxic epidermal necrolysis[J]. J Drugs Dermatol, 2009,8(11):1031-1033

18 Gilbert M, Scherrer LA. Efficacy and safety of cyclosporine in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. Dermatol Ther, 2019,32(1):e12758

19 Liotti L, Caimmi S, Bottau P, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. Acta Biomed, 2019,90(3-s):52-60

(2021-04-13 收稿 2021-07-02 修回)