

- 10 Park BK, Kitteringham NR, Maggs JL, et al. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, 45(1):177-202
- 11 Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis[J]. *Hepatology*, 2006, 44(4):778-787
- 12 Feng B, Xu JJ, Bi YA, et al. Role of hepatic transporters in the disposition and hepatotoxicity of a HER2 tyrosine kinase inhibitor CP-724,714[J]. *Toxicol Sci*, 2009, 108(2):492-500

(2021-12-24 收稿 2022-04-27 修回)

舍曲林致重症多形红斑 药疹 1 例

唐琳琳¹ 李洪英¹ 丁传华¹ 周学恒¹ 唐琳²

(1. 潍坊医学院附属医院药学部 山东潍坊 261031;

2. 山东第一医科大学附属省立医院药学部)

关键词 舍曲林;重症多形红斑;儿童;药品不良反应

中图分类号:R971⁺.43 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2022)07-0502-03

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.07.015

1 病例资料

患儿女,12岁,因“关节疼痛7月余”于2019年10月30日入院。患儿7月余前出现右踝关节疼痛,可耐受,予“膏药”外敷治疗。10月22日患儿出现左踝关节疼痛,伴阵发性腹痛,中上腹为著,伴情绪障碍就诊,门诊开具布洛芬颗粒(海南葫芦娃药业集团股份有限公司,规格:0.1g,批号:190510)0.2g,po,q8h止痛;盐酸舍曲林片(辉瑞制药有限公司,规格:50mg,批号:AT8103)25mg,po,qd抗抑郁;白芍总苷胶囊(宁波立华制药有限公司,规格:0.3g,批号:200528)0.6g,po,bid调节免疫;艾司奥美拉唑镁肠溶片(阿斯利康制药有限公司,规格:20mg,批号:1904188)20mg,po,qd护胃等药物治疗,未见好转,收住入院。其中盐酸舍曲林片服用4d,自行停用。既往体健,无药物、食物过敏史。

入院体检:T 36.4℃,P 107次/min,R 24次/min,BP 100/65 mmHg,体重34 kg。双膝关节轻压痛,蹲起时疼痛明显,右踝关节轻度触痛肿胀。双髌关节MRI:双侧髌髌关节骨质改变,髌关节少量积液,臀部软组织肿胀。入院诊断:关节疼痛待查、情绪障碍。入院后停用门诊用药,予注射用奥美拉唑钠

(山东裕欣药业有新公司,规格:40mg,批号:520125101)40mg,ivd,qd护胃,白芍总苷胶囊0.6g,po,bid调节免疫,布洛芬颗粒0.2g,po,q8h止痛治疗。10月31日患儿体温38.1℃,之后正常。11月1日晚患儿前胸、后背及双手掌出现红色斑丘疹,高出皮面,背部皮疹靶形改变,伴痒感,给予氯雷他定糖浆5ml po。次日03:00左右患儿后背皮疹加重,左手掌出现疱疹,口唇黏膜微出血,加用盐酸西替利嗪片5mg po。11月3日患儿全身皮疹进行性加重,双足、双手红色斑丘疹融合成片,出现大疱且掌心疼痛明显。11月4日皮肤科会诊,诊断为重症多形红斑,加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠60mg,ivd,qd。11月5~9日予静注人免疫球蛋白10g ivd抑制炎症反应,复方紫草油、莫匹罗星软膏、长效抗菌材料(洁悠神)外用涂于患处。11月5日患儿出现肝功能异常,AST 202 U·L⁻¹,ALT 300 U·L⁻¹,予复方甘草酸苷注射液保肝治疗。11月8日患儿双手掌面水疱较前变小,渗出减轻,掌心及足底痒感及掌心疼痛较前稍减轻。11月9日足底水泡消退。11月12日双手掌面可见少许水疱,稍水肿渗出,甲泼尼龙减量至40mg,ivd,qd。11月15日停甲泼尼龙,改为醋酸泼尼松片25mg,po,qd。11月17日患儿皮疹明显好转,无疼痛,无明显关节疼痛,予办理出院。出院带药:醋酸泼尼松片25mg,po,qd,每周减量1/2,直至停药。

2 讨论

重症多形红斑,又称Stevens-Johnson综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)是一种罕见但可致命的皮肤疾病,表现为黏膜表皮坏死性松解^[1]。发生SJS诱发因素包括感染、药物、物理化学因素等。该患儿感染指标正常,病原学检查未见异常,排除感染可能。药物应用较多,考虑药物引起的SJS,不良反应开始前4~28d使用过的药物导致SJS可能性最高^[2]。该患儿出现皮疹前用药情况:盐酸舍曲林片(10月24~27日)、布洛芬颗粒(10月24日~11月5日)、艾司奥美拉唑镁肠溶片(10月26~29日)、白芍总苷胶囊(10月24日至出院)、注射用奥美拉唑钠(10月31日至出院)。其中白芍总苷胶囊、注射用奥美拉唑钠一直用至患儿出院,而在此期间患者不良反应症状即已好转,可排除。布洛芬颗粒、盐酸舍曲林片、艾司奥美拉唑镁肠溶片的说明书或相关文献均提及可能导致SJS,均为可疑药物^[3,4]。

为进一步评估此例SJS药疹与以上3种药物的关联性,依据2016年英国SJS/中毒性表皮坏死松解症(TEN)管理指南,使用ALDEN评分^[2]进行因果关系评估:评分范围为-12~10分,其中,≥6分为非常可能,4~5分为很可能,2~3分为可能,0~1分为不太可能,≤0分为非常不可能。评分结果见表1,舍曲林得分为2分,判断为“可能”,艾司奥美拉唑得分为1分,判断为“不太可能”,布洛芬得分为“-1分”,判断为“非常不可能”。舍曲林的ALDEN评分最高,根据前述

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(编号:2019WS598)

通信作者:唐琳 Tel:1586318179 E-mail:15863188179@163.com

表 1 舍曲林、布洛芬、艾司奥美拉唑的 ALDEN 评分比较

指标	ALDEN 评分细则	ALDEN 评分	布洛芬	舍曲林	艾司奥美拉唑
①开始使用药物日期到指示日之间相隔的时间	5~28 d	+3	+3	+3	+3
	29~56 d	+2	—	—	—
	1~4 d	+1	—	—	—
	>56 d	-1	—	—	—
	指示日当日或之后才开始使用药物	-3	—	—	—
	过去曾经使用过相同药物且发生过过敏反应:1~4 d(+3);5~56 d(+1)	—	—	—	—
②评估在指示日内时药物是否仍存在体内	在指示日时药物仍持续使用,或是药物停用时间点和指示日之间相隔的时间小于药物半衰期的 5 倍	0	0	—	—
	药物停用时间点和指示日之间相隔的时间大于药物半衰期的 5 倍,但患者有肝/肾功能异常或怀疑有药物相互作用存在	-1	—	—	—
	药物停用时间点和指示日之间相隔的时间大于药物半衰期的 5 倍,且患者无肝/肾功能异常和药物相互作用存在	-3	—	-3	-3
③再度重新使用相同药物/过去曾经使用同一成分或类似药物的反应情况	再度重新使用相同药物引起 SJS/TEN	+4	—	—	—
	再度重新使用类似药物引起 SJS/TEN,或是再度重新使用相同药物引起其他非 SJS/TEN 的过敏反应	+2	—	—	—
	再度重新使用类似药物引起其他非 SJS/TEN 的过敏反应	+1	—	—	—
	过去从未使用相同药物	0	—	0	0
	过去曾经使用相同或类似药物但无过敏反应发生	-2	-2	—	—
④在 SJS/TEN 进展过程中,是否仍持续使用该药物	停药或不清楚	0	—	0	0
	仍持续使用该药未造成症状恶化	-2	-2	—	—
⑤该药物在过往历史中的恶名度 ^[3] (数据来源于 the RegiSCAR website)	高风险药物	+3	—	—	—
	风险已确定但属于低风险药物	+2	—	+2	—
	监视中的药物	+1	—	—	+1
	未知	0	0	—	—
	无相关性证据的药物	-1	—	—	—
⑥可疑药物不只是一个	若可疑药物不只是一个,只要其中一个药物前 5 项加和的总分>3 分,则所有其他可疑药物的分数皆要扣 1 分后才是最后的总分	-1	—	—	—
总分			-1	2	1

注:指示日为症状或体征发作的日期,本案例开始出现皮疹的当天(11 月 1 日)定义为指示日。

不良反应判定标准结果,结合患儿有前驱发热史,服用舍曲林 9 d 后出现皮肤、口腔损伤,11 月 5 日检测肝功能受损,推测该患儿 SJS 可能由舍曲林诱发。

药物诱导的 SJS 是严重的超敏反应,组织病理学表现为广泛的角质形成细胞凋亡和全层表皮坏死和脱落,伴有稀疏的真皮单核细胞浸润,导致极度疼痛、大量液体和蛋白质损失、出血、蒸发热损失以及随后的低温和感染^[2,4]。SJS 的发生率范围,低值约为 6 人/100 万人/年,高值约为 10%^[5,6]。引发 SJS 的常见药物有抗菌药、抗癫痫药、别嘌醇和非甾体抗炎药(NSAIDs)等。SJS 发病机制存在两个假说:①半抗原载体复合物模式:药物或其代谢物(半抗原/原半抗原)通过共价结合与自身蛋白质反应产生半抗原化的从产物,经抗原化处理产生新的主要组织相容性复合物(major histo-

compatibility class, MHC) 配体,与 MHC 结合后被运输到细胞表面,呈递给 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞上的特异性 T 细胞受体(T cell receptors, TCRs),细胞毒性 T 细胞产生细胞因子/趋化因子以及各种细胞毒性蛋白质,诱导广泛的角质形成细胞凋亡。人类 MHC 被称为人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA),药物基因组学研究表明,种族和 HLA 类型是引起 SJS 的易感因素^[7]。②药理学交互作用模式:这种模式被称为 p-i 模式,通过药物与蛋白质如免疫受体 TCR 或 HLA 的非共价结合刺激免疫系统,发生应答反应。该模式适用于某些快速发生药物超敏反应的情况^[8]。

舍曲林为一种选择性 5-羟色胺再摄取抑制药,主要不良反应包括头痛、恶心、便秘、高血压、心率加快、口干等^[9],皮肤不良反应较少见。Jan 等^[10]报道 1 例舍曲林引起的 SJS,

患者用药 3 周后,面部、躯干、四肢出现皮肤病变,并发口腔糜烂和结膜炎。SJS 治疗,应尽早停用致敏药物是首要步骤。补充液体和电解质等支持治疗非常关键,系统治疗包括大剂量糖皮质激素、静脉滴注用免疫球蛋白(IVIG)和环孢素^[11]。

本例患者的不良反应发生及救治过程提示临床在应用舍曲林时应关注患者用药安全,尤其是特殊用药人群。舍曲林作为一线抗抑郁药,应警惕罕见不良反应重症多形红斑药疹的发生,因其发生率低,加之在儿童的使用率低,临床上应加强监护,争取早期识别,及时治疗。

参 考 文 献

- 1 Davis WD, Schafer PA. Stevens-Johnson syndrome: A challenging diagnosis[J]. *Adv Emerg Nurs J*, 2018, 40(3): 176-182
- 2 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
- 3 韩健, 张莉芸, 张改连, 等. 布洛芬缓释胶囊致 Stevens-Johnson 综合征[J]. *药物不良反应杂志*, 2017, 19(5): 389-390
- 4 Blanco N, Gutiérrez B, Valls I, et al. Stevens-Johnson syndrome in childhood[J]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2017, 92

- (5): 241-244
- 5 Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56(2): 181-200
- 6 Hazin R, Ibrahim OA, Hazin MI, et al. Stevens-Johnson syndrome: Pathogenesis, diagnosis, and management[J]. *Ann Med*, 2008, 40(2): 129-138
- 7 Su SC, Chung WH. Update on pathobiology in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *Dermatologica Sinica*, 2013, 31(4): 175-180
- 8 Pichler WJ. Consequences of drug binding to immune receptors: Immune stimulation following pharmacological interaction with immune receptors (T-cell receptor for antigen or human leukocyte antigen) with altered peptide-human leukocyte antigen or peptide[J]. *Dermatologica Sinica*, 2013, 31(4): 181-190
- 9 张涛. 文拉法辛和舍曲林治疗抑郁症的不良反应比较[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(4): 597-599
- 10 Jan V, Toledano C, Machet L, et al. Stevens-Johnson syndrome after sertraline[J]. *Acta Derm Venereol*, 1999, 79(5): 401
- 11 McPherson T, Exton LS, Biswas S, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018[J]. *Br J Dermatol*, 2019, 181(1): 37-54
(2021-12-07 收稿 2022-04-12 修回)

《药物流行病学杂志》欢迎订阅 欢迎投稿

《药物流行病学杂志》1992 年创刊,为科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,湖北优秀期刊,由湖北省药品监督管理局、中国药学会、武汉大学中南医院共同主办,是此新兴边缘学科在我国乃至亚洲第一本公开发行的专业期刊,为国内各大数据库和《国际药学文摘》等收录,2009 年被遴选进入 WHO 西太平洋地区医学索引。设有临床用药与评价、药物警戒与安全用药、分子流行病学与个性化治疗、药品风险管理、药物利用与药物经济学、临床药师与用药监护、述评·综述·论坛、病例报道·病案分析、消息·资料及其他根据需要滚动刊出的专题栏目;大 16 开本,72 页,每月 15 日出版,2022 年每期定价 12 元,全年 144 元。国内统一刊号:CN42-1333/R,邮发代号 38-187。漏订者可向编辑部补订。编辑部地址:湖北省武汉市武昌区东湖路 169 号武汉大学中南医院 9 号楼,邮编:430071;电话:027-67812505。杂志网址:<http://ywlxbx.cnjournals.org>; 电子信箱:ywlx@ijournals.cn。欢迎踊跃投稿!

该刊早在 2003 年就开设杂志独立网站,改造工作流程,自行设计开发了远程稿件处理系统,大大加快了稿件审理流转速度,方便了与作者的信息交互,打破专家地域局限,增加了一批国际编委,权威的审稿专家网络和便捷的信息传递系统,保证了杂志对重要基金项目产文等优质稿件的快速审理和优先及时发表;同行评价水平高,审结周期短,编辑部承诺:在作者密切配合下,80 天内可获知稿件处理结果;省、部级基金或重要成果的首发论文 60 天左右内刊登;国家级基金首发论文 30 天左右刊登。