

诉昨日夜间入睡后未再出现呃逆症状,一般情况好,予出院。10月11日电话随访患者诉出院后未再出现呃逆症状。

2 讨论

本例患者因肺部感染使用头孢哌酮钠舒巴坦钠效果不佳,换用亚胺培南西司他丁,9月7日第3次输注约10 min 出现呃逆症状,加用氯丙嗪片呃逆频率未减少,9月8日停药后呃逆频率逐渐减少,至9月10日完全消失。患者呃逆症状持续时间超过48 h,为顽固性呃逆^[1]。患者既往无药物过敏史,无呃逆相关胃肠道疾病史,无家族遗传病史,可排除疾病和自身原因所致。患者呃逆症状出现期间除注射用亚胺培南西司他丁,并用药品未对呃逆的频率产生影响,可排除并用药品的影响。查阅亚胺培南西司他丁说明书未提及呃逆不良反应。检索国内外相关文献发现3例类似报告,其中1例患者输注注射用亚胺培南西司他丁钠后出现呃逆症状持续3 d,且进行性加重,排除疾病因素,予雷尼替丁、甲氧氯普胺无效,减量后消失,关联性评价为可能^[2]。另一患者使用注射用亚胺培南西司他丁钠等治疗6 d,呃逆持续6 d,利他林治疗效果欠佳,停药后消失,10 d后再用再发,停用后呃逆消失,关联性评价为肯定^[3]。第3例患者输注注射用亚胺培南西司他丁钠第2天出现频繁阵发性呃逆,症状持续5 d,停药并给予巴氯芬片,2 d后呃逆症状消失,关联性评价为很可能^[4]。根据我国药品不良反应因果关系评价标准^[5],结合患者顽固性呃逆出现的时间、症状,以及文献报道,判断该患者发生的顽固性呃逆与注射用亚胺培南西司他丁使用的关联性为“很可能”。

β -内酰胺类抗菌药物可阻止 γ -氨基丁酸(GABA)与受体结合,干扰GABA的神经抑制作用,因为亚胺培南的母核中R取代基在C2位置有更多的氨基酸侧链,碱性最强,所以亚胺培南对GABA受体的亲和力大于其他 β -内酰胺类,更易导致神经毒性的发生^[6]。亚胺培南在炎症性脑膜情况下能很好地透过血脑屏障进入脑脊液(CSF)^[7],但在正常情况下难以进入CSF^[8]。现有证据显示,呃逆反射弧调节的有关神经递质包括中枢神经递质-氨基丁酸(GABA)^[9]。亚胺培南致顽固性呃逆的可能机制:亚胺培南进入CSF后,难以排出,致使与GABA受体结合多且消除慢,一方面持续释放兴奋性氨基酸,兴奋脊髓内单突触和多突触传递,使肌肉持续处于痉挛状态,出现呃逆,另一方面高级神经中枢对呃逆反射弧的抑制作用丧失,使呃逆持续^[2-4]。

对于该药品导致呃逆的治疗方案:停用或减量亚胺培南西司他丁^[2-4],如未缓解,可选择使用的药物包括:①巴氯芬^[10]或加巴喷丁^[11];②多巴胺受体阻断药^[12],如甲氧氯普胺、氯丙嗪和氟哌啶醇;③抗惊厥药^[12]等。

参 考 文 献

1 金晓仙,高旸. 顽固性呃逆研究进展[J]. 河南中医,

2014,34(05):987-989

- Lucena M, Andrade R, Cabello M, et al. Imipenem/cilastatin-associated hiccups [J]. *Ann Pharmacother*, 1992, 26(11): 1459
- 魏存才,吴凌东. 泰能致顽固性呃逆1例报告[J]. *医学理论与实践*, 2001, 14(7): 616
- 李琳. 注射用亚胺培南西司他丁钠致顽固性呃逆1例[J]. *中国药物应用与监测*, 2019, 16(2): 122-123
- 杨华,魏金,王嘉亿,等. 药品不良反应/事件报告评价方法研究[J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(10): 581-584
- 王欣然. 1例亚胺培南/西司他丁注射剂致癫痫的病例分析[J]. *北方药学*, 2019, 16(9): 195-196
- 戴维·吉尔伯特(著),范洪伟(译). 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 原著48版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2019:93
- 何礼贤,肖永红,陆权,等. 国家抗微生物治疗指南[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2017:207
- 王亚洲,高会军,杨新民,等. 抗焦虑抑郁药物对难治性食管反流病辅助治疗作用的临床研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(22): 42-43
- Polito NB, Fellows SE. Pharmacologic interventions for intractable and persistent hiccups: A systematic review [J]. *J Emerg Med*, 2017, 53(4): 540-549
- Grononger H, Cheng M. A case of persistent hiccups successfully managed with pregabalin [J]. *Prog Palliat Care*, 2015, 23(4): 224-226
- Rouse S, Wodziak M. Intractable hiccups [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(8): 51

(2021-12-16 收稿 2022-04-25 修回)

别嘌醇致 HLA-B * 5801 阴性患者中毒性表皮坏死松解症 1 例

胡润凯 韩伟超 谢保城 徐永祥
(东莞市人民医院药学部 广东东莞 523059)

关键词 别嘌醇;中毒性表皮坏死松解症;HLA-B * 5801;药品不良反应;病例报告

中图分类号:R983+.2 文献标识码:A

文章编号:1005-0698(2022)06-0430-03

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.06.014

1 病例资料

患者,女,68岁,因“咽痛1周,躯干红斑5天,面部红斑

基金项目:广东省医学科学技术研究基金[编号: B2020086];东莞市社会发展科技面上项目[编码:20211800903072]

通信作者:徐永祥 Tel: (0769) 28636399 E-mail: 61648235@163.com

伴口唇糜烂2天”于2020年8月21日入院。患者既往有高血压病史6余年,服用奥美沙坦酯片20 mg,po,qd治疗,定期来我院复诊。2020年6月23日因血压不稳定伴反复头晕,调整降压药为硝苯地平缓释片(北京红林制药有限公司,批号不详)30 mg,po,qd。有焦虑症病史3余年,2016年开始长期服用氟哌噻吨美利曲辛片(重庆圣华曦药业股份有限公司,批号:04200402)10.5 mg bid。2型糖尿病史1余年,使用二甲双胍片0.5 g,po,tid治疗;2020年8月4日因血糖控制不佳调整为伏格列波糖片(天津武田药品有限公司,批号不详)0.2 mg,po,tid。1个月前来我院复诊发现高尿酸血症并查HLA-B*5801为阴性,2020年7月30日开始服用别嘌醇缓释胶囊(黑龙江澳利达奈德制药有限公司,批号:20040904)0.25 g,qd。8月14日患者出现咽部疼痛,伴眼部不适、分泌物增多;8月16日躯干出现红斑,未就诊;8月19日红斑发展至面颈部,并出现口腔黏膜糜烂,伴发热,体温39℃。来我院急诊就诊,初步诊断“药疹”,收入我院皮肤科。患者否认食物药物过敏史;个人史及家族史无特殊。

入院体检:T 39℃,P 87次/min,R 20次/min,BP 156/76 mmHg;面部、颈部和躯干可见散在红斑、斑丘疹,四肢暂未见明显皮损,未见水疱、糜烂等;双眼睑轻度红肿,可见分泌物增多;唇部肿胀,口腔黏膜糜烂、溃疡,少许血性分泌物;咽部查体时患者不能配合。实验室检查:WBC $10.62 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N $8.72 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (82.1%),常规C反应蛋白(Rt-CRP) $74.37 \text{ mg} \cdot L^{-1}$;K⁺ $3.0 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$,Na⁺ $119.1 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$,Cl⁻ $82 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$;心肌酶、肾功能、降钙素原未见明显异常。临床诊断为“重症多形红斑型药疹”。

患者入院第1天停用所有自用药物,给予静注人免疫球蛋白2.5 g,ivd,qd(8月21~25日);注射用甲泼尼龙琥珀酸钠80mg,ivd,qd(8月21~29日)治疗;同时予依巴斯汀片10 mg,po,qd;富马酸酮替芬片1 mg,po,qd;维生素C注射液2 g,ivd,qd;葡萄糖酸钙注射液20 ml,ivd,qd抗过敏治疗;复方甘草酸苷注射液30 ml,ivd,qd调节免疫治疗。患者因药疹致口唇糜烂进食困难,留置胃管给予肠内营养;并给予复方氯化钠注射液500 ml,ivd,qd;氯化钾溶液10 ml,po,tid;血糖控制不佳,给予门冬胰岛素注射液12 u ih;调整降压药物为酒石酸美托洛尔片25 mg,po,qd;奥美沙坦酯片20 mg,po,qd。患者双眼睑肿胀明显,上下睑缘粘连,睫毛根部可见痂状物,给予双眼结膜囊冲洗和重组人表皮生长因子凝胶外涂qd等对症处理。8月24日患者仍见新发红斑、水泡,病情较前加重,加用阿达木单抗注射液80 mg,ih治疗。

8月25日患者皮疹持续发展,躯干、头面部大部分表皮坏死脱落,修订诊断为“大疱性表皮坏死松解型药疹”。8月27日患者突发寒战,血压降低,考虑为低血容量休克,纠正后转入重症监护病房(ICU)。经ICU治疗后,患者生命体征平稳,8月29日转入烧伤科,给予悬浮床,创面清创换药促愈合,护胃,输白蛋白纠正低蛋白血症,营养支持等对症支持治疗。创面大部分上皮化、逐渐愈合。期间8月30日注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量调整为60 mg·d⁻¹;9月3日调整

为40 mg·d⁻¹;9月7日调整为20 mg·d⁻¹。9月9日转回皮肤科进一步治疗,期间糖皮质激素改为甲泼尼龙片(12 mg·d⁻¹)并逐渐减量停用。9月25日患者临床痊愈出院,出院后给予二甲双胍片0.5,po,bid;酒石酸美托洛尔片25 mg,po,qd;奥美沙坦酯片20 mg,po,qd;苯溴马隆片50 mg,po,qd等药物治疗原疾病。2021年8月30日再次调整降压药为硝苯地平缓释片30 mg,po,qd,患者未再发生上述不良反应。

2 讨论

本例患者诊断为大疱性表皮松解坏死型药疹,又称药物引起的中毒性表皮坏死松解症(TEN)。TEN是一种罕见且可威胁生命的皮肤疾病,其起病急、进展迅速、症状重,常伴发一系列的系统症状,包括多器官功能衰竭综合征等,TEN的平均病死率为14.8%^[1]。引起TEN的主要药物包括抗惊厥药、抗抑郁药、磺胺类药物、非甾体抗炎药、抗感染药物和抗痛风药(如别嘌醇)等^[2]。

根据国家药品不良反应监测中心制定的药品不良反应关联性评价标准^[3],对该不良反应与可疑药物别嘌醇缓释胶囊的关联性进行分析评价:①本例患者出现不良反应症状与服用别嘌醇缓释胶囊有时间相关性;②患者2016年曾服用硝苯地平缓释片,且本次痊愈后再次使用并未发生不良反应;伏格列波糖片说明书并未提及及相关不良反应,故可以排除并用药品的影响;③别嘌醇缓释胶囊说明书有提及用药后可能发生TEN的不良反应;④患者既往无药物过敏史,本次不良反应也无法用合并药物、病情进展以及其他治疗的影响来解释;⑤患者停用别嘌醇缓释胶囊,经对症和抗过敏治疗后,不良反应症状明显改善并康复出院;⑥患者在后续治疗中未再使用别嘌醇,不良反应未再发生。故该不良反应与别嘌醇缓释胶囊的关联性评价为“很可能”。进一步采用针对SJS/TEN的药物因果关系评估工具(ALDEN)^[4]进行评价,别嘌醇缓释胶囊评分为6分,评价结果为“极有可能”;伏格列波糖片评分为1分,硝苯地平缓释片评分为0分,结果为“不太可能”;氟哌噻吨美利曲辛片评分为-1分,结果为“极不可能”。

目前因别嘌醇引起TEN的发病机制尚未完全明确。有文献认为其主要是与遗传因素、免疫反应和药物代谢过程等有关^[5]。一是别嘌醇引起的TEN与HLA-B*5801等位基因有关,而且在汉族人群中HLA-B*5801等位基因是其主要的易感基因^[6,7]。二是别嘌醇激发免疫反应所造成。由于别嘌醇或其代谢产物可以透过人类白细胞抗原(HLA)的交互作用而活化了特异的CD8⁺T细胞,这些T细胞移行到皮肤,产生一系列细胞因子(包括可溶性Fas配体、穿孔素、TNF-α、颗粒酶B和粒溶素^[8]等),导致表皮角质形成细胞大量的凋亡^[9,10],从而发生TEN。因此,发生TEN时,患者的眼、口、鼻或生殖器黏膜会出现糜烂、出血等,躯干、四肢或面部皮肤会出现红疹、水泡、大疱甚至表皮剥脱、糜烂、渗出、出血等症状。

近年来对别嘌醇导致TEN的病例报道越来越多,但对于别嘌醇致HLA-B*5801阴性患者TEN的病例报道较为罕见。国内外相关研究报道显示,中国汉族人群中携带HLA-B*

5801 等位基因与使用别嘌醇药物导致的严重皮肤不良反应有着显著的关联性^[11,12],其中中华医学会内分泌分会^[13]、临床药理学实施联盟(CPIC)^[14]和美国风湿病学会(ACR)^[15]相关指南明确建议,对于携带 HLA-B * 5801 等位基因型的患者应避免使用别嘌醇药物。邓智远等^[16]报道中国大陆汉族人群 HLA-B * 5801 等位基因与别嘌醇引起的重症药疹有强烈关联性,但与斑丘疹型药疹的关联性不大。但卢友光等^[17]报道 1 例 HLA-B * 5801 阴性患者使用别嘌醇导致超敏反应综合征,患者出现大片红色斑丘疹,并无皮肤破溃。张琳等^[18]报道别嘌醇诱发严重皮肤不良反应相关的危险因素有药物相关因素、时间相关因素及遗传因素。本例患者既往无过敏史且在服用别嘌醇缓释胶囊前检测 HLA-B * 5801 为阴性,属于别嘌醇过敏的低风险人群,符合上述各指南的用药建议。但本例患者为老年女性,有高血压、糖尿病等基础疾病,出现不良反应症状时未及时发现就诊,导致过敏反应进行性加重并发展成 TEN。可能原因是除了携带 HLA-B * 5801 基因是别嘌醇引起严重皮肤不良反应的主要原因外,还存在有其他危险因素(包括年龄、基础疾病等)。

临床上应重视别嘌醇可能引起的严重皮肤不良反应,对于检测 HLA-B * 5801 阴性的患者也应给予重视,充分评估患者服用别嘌醇可能致严重皮肤不良反应的危险因素。对于 HLA-B * 5801 检测阳性的患者不建议使用别嘌醇;但对于阴性的患者,尤其是老年患者或有基础疾病者,应明确告知其服用别嘌醇可能引起严重皮肤过敏反应;治疗过程中应该加强监护,如在期间出现不明原因引起的咽痛、结膜发红、皮肤瘙痒、皮疹或其他不适,应立即停药并及时就诊。

参 考 文 献

- 1 Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, et al. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults [J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(7): 1387-1397
- 2 中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心. Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(5): 376-381
- 3 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[S]. 2012
- 4 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
- 5 夏倩倩, 孙勇虎. Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解综合征的发病机制研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2019, 33(6): 713-716
- 6 Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, et al. A whole-genome associa-

- tion study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 13(1): 60-69
- 7 Cao ZH, Wei ZY, Zhu QY, et al. HLA-B * 58:01 allele is associated with augmented risk for both mild and severe cutaneous adverse reactions induced by allopurinol in Han Chinese [J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(10): 1193-1201
- 8 Abe R, Yoshioka N, Murata J, et al. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(7): 514-515
- 9 Downey A, Jackson C, Harun N, et al. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66(6): 995-1003
- 10 Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *Nat Med*, 2008, 14(12): 1343-1350
- 11 Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B * 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(11): 4134-4139
- 12 Yu KH, Yu CY, Fang YF. Diagnostic utility of HLA-B * 5801 screening in severe allopurinol hypersensitivity syndrome: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(9): 1057-1071
- 13 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(1): 1-13
- 14 Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 93(2): 153-158
- 15 Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(10): 1431-1446
- 16 邓智远, 杨健, 杨文林. 中国大陆汉族别嘌醇重症药疹病人 HLA-B * 5801 等位基因的检测[J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2013, 20(6): 379-382
- 17 卢友光, 马卫闽, 桑军军. HLA-B * 5801 阴性别嘌醇致超敏反应综合征 1 例[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(5): 637-639
- 18 张琳, 林阳, 周迎生. 别嘌醇致皮肤严重不良反应的文献综述[J]. *中国药师*, 2019, 22(10): 1914-1917

(2021-12-16 收稿 2022-04-19 修回)