

能与血小板膜蛋白结合的 IgG 抗体,破坏血小板,继而导致血小板减少^[5]。患者为老年人,诊断为卵巢恶性肿瘤术后,器官功能减退,机体药物代谢、排泄能力减慢,容易产生药物蓄积,导致 ADR 的发生。

2.3 甲磺酸尼拉帕利导致血小板减少的防治原则

目前,卵巢癌一线维持治疗的药物主要包括抗血管生成药物和 PARP 抑制剂^[10],甲磺酸尼拉帕利为常用的 PARP 抑制剂。一项回顾性分析显示,当患者体重 < 77 kg 或 $Plt < 1.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,建议甲磺酸尼拉帕利每天的起始剂量为 200 mg^[11]。研究表明甲磺酸尼拉帕利在维持治疗的第 1 个月内,患者需要每周监测血常规,后续要每月监测 1 次,必要时可增加监测频率^[12]。医务人员在临床应用甲磺酸尼拉帕利前详细询问既往病史,如患者有血液系统或免疫系统相关疾病、肾功能不全或近期有活动性出血,要谨慎用药。同时,患者在服药期间,做好用药教育,重视药物可能的血液学 ADR,提高用药的合理性和安全性。当用药后出现部分器官出血等情况时患者应及时就诊,必要时请血液内科医生协助诊治,保障患者安全用药。

参 考 文 献

- 1 国家卫生部,原国家食品药品监督管理局.药品不良反应报告和监测管理办法.卫生部令第 81 号[S].2011
- 2 国家药品监督管理局.国家药监局附条件批准卵巢癌治疗药物甲苯磺酸尼拉帕利胶囊上市[EB/OL].(2019-12-27) [2020-04-18].http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2056/372944.html
- 3 刘敏,李忠东.实例探讨药物引起 SJS 或 TEN 的评分方法-Naranjo 评分与 ALDEN 评分比较[J].中国药物应用与监测,2014,11(4):247-249
- 4 马骁龙,王晓丹,张吉艳,等.庆大霉素致药源性血小板减少症 1 例[J].中国药物应用与监测,2021,18(2):137-139
- 5 郭代红,胡鹏洲,朱曼,等.5336 例利奈唑胺用药人群相关血小板减少的自动监测与评价研究[J].中国药物应用与监测,2018,15(4):197-200,210
- 6 秦伟,王晓雪,杜雯雯,等.药源性血小板减少症的研究进展[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(5):577-580
- 7 杨九一,顾健.药源性血小板减少症机制研究进展[J].中国医院药学杂志,2013,33(22):1874-1877
- 8 罗博文,李善瑞,宋钰珺,等.基于美国 FAERS 数据库的尼拉帕利不良事件数据挖掘研究[J].肿瘤药学,2020,10(3):313-319
- 9 冯征,吴小华.PARP 抑制剂用于铂敏感复发卵巢癌患者维持治疗的血液学毒性概述[J].中国癌症杂志,

- 2020,30(4):299-304
- 10 郭涛,尹如铁.多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂用于晚期卵巢癌维持治疗的不良反应及管理[J].肿瘤药学,2021,11(3):263-268,279
- 11 Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib[J].Ann Oncol, 2018,29(8):1784-1792
- 12 Madariaga A, Lheureux S, Oza A, et al. Tailoring ovarian cancer treatment: implications of BRCA1/2 mutations[J].Cancers, 2019,11(3):416

(2022-06-13 收稿 2022-09-01 修回)

复方脑肽节苷脂注射液致 Stevens-Johnson 综合征 1 例

蒋睿 吕光辉

(十堰市太和医院内分泌风湿病科

湖北医药学院附属医院 湖北十堰 442000)

关键词 复方脑肽节苷脂注射液;Stevens-Johnson 综合征;药品不良反应;病例报告

中图分类号:R977 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2022)11-0779-03

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.11.012

1 病例资料

患者,女,41 岁,身高 163 cm,体重 59 kg;2021 年 12 月 2 日因“颈部及左上肢疼痛伴麻木 10 余日”就诊。发病以来,患者精神一般,饮食、二便可,睡眠可,体重、体力无明显变化。既往体健,否认高血压、糖尿病史;否认心脏病史,否认肝炎、结核等传染病史;否认手术、外伤史;否认食物、药物过敏史。入院体检:T 36.7℃,P 78 次/min,R 18 次/min,BP 121/82 mmHg;神志清楚,对答切题,颈椎生理曲度消失,C4-6 棘间、棘旁压痛明显,旋颈试验阴性,扣顶试验阳性,左侧臂丛牵拉试验阳性,四肢肌力、肌张力正常,病理征未引出。颈椎 MRI 示:C4-C7 椎间盘膨出并 L5-6 椎间盘突出,颈椎退行性变。诊断:神经根型颈椎病。给予 0.9%氯化钠注射液 250 ml + 复方脑肽节苷脂注射液(吉林天成制药有限公司,规格:2 ml/支,批号:210510)20 ml,ivd(滴速 2 ml · min⁻¹),qd;行普通针刺、电针、红外线、微波、磁疗、颈椎推拿治疗。12 月 2~7 日连续使用复方脑肽节苷脂注射液,期间患者未出现不适反应。12 月 8 日 9:00,给予 0.9%氯化钠注射液 250 ml + 复方脑肽节苷

通信作者:吕光辉 Tel:(0719)8801148 E-mail:1083947919@qq.com

脂注射液(吉林天成制药有限公司,规格:2 ml/支,批号:210510)20 ml,ivd(滴速 $2\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$),qd 约20 min时,患者躯干出现少量红疹,伴瘙痒。怀疑出现药物过敏,立即停止输液,给予盐酸异丙嗪注射液 20 mg im ,炉甘石洗剂外涂,无明显改善。给予维生素C注射液 2.0 g ivd ,葡萄糖酸钙注射液 10 ml ivd ,红疹消退。12月9日患者体温升至 $39.5\text{ }^{\circ}\text{C}$,予右旋布洛芬混悬液 15 ml po ,体温降至 $36.8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。患者面部、背部、四肢及腹部均出现红色斑疹,全身多处可见大小不一的水疱,最大约 $5\text{ cm}\times 4\text{ cm}$,面部略肿胀,双眼红肿,眼角有少许分泌物,口腔黏膜、唇黏膜及外阴黏膜皮肤溃烂,伴脓点,部分破损处结有血痂,疼痛不已。医嘱停用复方脑肽节苷脂注射液。12月10日,红斑出现大面积融合,多处表皮剥脱,约占体表面积5%,多部位破溃伴糜烂;眼角分泌物增多,双眼微睁。体检: $T\ 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P\ 81\text{ 次}/\text{min}$, $R\ 20\text{ 次}/\text{min}$, $BP\ 119/78\text{ mm Hg}$;实验室检查: $WBC\ 4.90\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, $N\ 65.7\%$, $L\ 26.8\%$, $RBC\ 5.30\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$, $Hb\ 155\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, $Plt\ 175\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,C反应蛋白(CRP) $4.3\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $ALT\ 152\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, $AST\ 127\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, $BUN\ 4.1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $SCr\ 95\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,血钠 $138\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,血钾 $3.8\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,血氯 $99.6\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$;Nikolsky征阳性。经皮肤科、感染科医师和临床药师会诊,确诊为Stevens-Johnson综合征。改用注射用甲钴胺 0.5 mg im ,qd继续治疗原患疾病。给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠($120\text{ mg}\times 6\text{ d}\rightarrow 80\text{ mg}\times 6\text{ d}\rightarrow 40\text{ mg}\times 5\text{ d}$,ivd,qd)、人免疫球蛋白(20 g ,ivd,qd $\times 12\text{ d}$)、维生素C注射液(2.0 g ,ivd,qd $\times 17\text{ d}$)、葡萄糖酸钙注射液(15 ml ,ivd,qd $\times 17\text{ d}$)、枸地氯雷他定片(8.8 mg po ,qn $\times 17\text{ d}$)、注射用复方甘草酸苷(20 mg ,ivd,qd $\times 15\text{ d}$)、注射用还原型谷胱甘肽(1.2 g ,ivd,qd $\times 15\text{ d}$)等药物,以及葡萄糖酸氯己定含漱液 10 ml ,含漱,tid;红霉素眼膏涂双眼;炉甘石洗剂外用;加强皮肤及黏膜护理。12月17日,患者体温正常,红斑面积缩小,轻微瘙痒感。12月25日,患者多处皮肤脱落,破溃处表皮结痂,口腔黏膜愈合。12月30日,水疱消失,表皮逐步脱痂,新生皮肤表面完好。复查:肝肾功能正常,予出院。2022年1月14日电话随访,患者颈部及左上肢疼痛伴麻木未复发,未再现皮肤异常。

2 讨论

患者在连续使用复方脑肽节苷脂注射液的第7天躯干出现少量红疹,伴瘙痒;第8天发生高热,皮肤症状加重,全身大面积出现红色斑疹,弥漫性潮红,水疱,随后红斑出现大面积融合,表皮开始剥脱,实验室检查肝功能异常,诊断为Stevens-Johnson综合征。不良反应发生与复方脑肽节苷脂注射液使用的时间相关性合理。停用复方脑肽节苷脂注射液后,通过抗过敏等治疗,皮肤异常症状逐渐痊愈,后未再次使用该药物,未再现皮肤不适症状。患者治疗期间饮食如常,可排除食物因素的影响。入院前,未使用其他药物,未出现

皮肤异常症状,入院后仅使用复方脑肽节苷脂注射液,可排除合并用药因素。患者体健,既往无药物过敏史,无皮肤疾病史,无遗传病史,可排除疾病等因素。复方脑肽节苷脂注射液药品说明书中记载的皮肤不良反应为皮肤瘙痒、斑丘疹、红斑疹、急性荨麻疹及水疱疹等,未载明可引起Stevens-Johnson综合征的不良反应。因此,参照国家药品不良反应关联性评价标准^[1]判断,患者皮肤不良反应的发生“很可能”由复方脑肽节苷脂注射液导致。

复方脑肽节苷脂注射液药品说明书记载,可引起斑丘疹、急性荨麻疹、水疱疹、过敏反应、皮肤瘙痒等皮肤不良反应,但未注明Stevens-Johnson综合征。文献报道中相关药品不良反应个案较少,主要为过敏性休克^[2],以及呕吐、腹痛、腹泻^[3],尚未发现Stevens-Johnson综合征相关案例报道。本例患者用药后出现Stevens-Johnson综合征,症状严重,参照《药品不良反应报告和监测管理办法》^[4],该不良反应为新的严重的药品不良反应。

Stevens-Johnson综合征是一种累及皮肤和黏膜的急性水疱病变,通常发病急促、发展迅速,具有发病率低、病死率较高的特点^[5]。目前,Stevens-Johnson综合征诱导因素尚不明确,主要与药物、感染相关。导致Stevens-Johnson综合征的药物主要为抗感染药物(多为头孢菌素)、抗癫痫和抗抑郁等中枢神经系统用药^[6]。研究证实,Stevens-Johnson综合征主要由药物作用、基因、机体免疫等因素综合作用导致,目前发病机制尚不完全清晰,研究认为其主要与 $CD8^+T$ 细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell,NK)等免疫细胞介导的IV型超敏反应造成的角质形成细胞凋亡坏死相关,也与穿孔素Fas-FasL、TNF- α 、IL-15、颗粒溶素等细胞因子的作用相关^[7]。本例患者使用复方脑肽节苷脂注射液引起Stevens-Johnson综合征的原因尚不明确,可能由于复方脑肽节苷脂注射液主要成分为多肽和单唾液酸四己糖神经节苷脂(GM1),其中GM1为糖鞘脂类化合物,自身无完全的抗原性,其代谢物可能与体内大分子载体发生结合,作为抗原诱发抗原抗体反应^[8];药品生产工艺较复杂,GM1需经提取、水解等多种程序,可能会残留高分子杂质^[9],随药物进入机体后作为抗原参与变态反应;与其患者体质有关,患者可能对该药的耐受性差,当药物进入机体后,敏感性增加,较易发生药品不良反应。

Stevens-Johnson综合征主要症状为黏膜坏死和表皮大疱,起初症状较轻,而后进展迅速,严重者会累及其他脏器,易引起误诊,治愈需要三周左右时间^[10]。当出现Stevens-Johnson综合征时,需即刻停用疑似药物,做到早发现、早诊断、早治疗。目前Stevens-Johnson综合征的治疗无标准方案,给予人免疫球蛋白联合糖皮质激素对Stevens-Johnson综合征有较好疗效^[11]。本例药品不良反应提示临床:复方脑肽节苷脂注射液可引起Stevens-Johnson综合征;Stevens-

Johnson 综合征可在多次用药之后发生,使用时需高度重视。建议临床:①规范复方脑肽节苷脂注射液的临床合理使用,严格遵循药品说明书用药;②高度重视复方脑肽节苷脂注射液的不利反应;③在开具医嘱之前应详细询问患者用药过敏史并做好用药教育,执行医嘱中需密切监护;④一旦出现皮疹等异常情况应立即停药并对症治疗,避免发展为更严重的不良反 应,保障患者用药安全。

参 考 文 献

- 1 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
- 2 张玉玲,蒋睿,蒋勇.复方脑肽节苷脂注射液致儿童过敏性休克 1 例[J].中国药师,2020,23(10):1985-1986
- 3 张玉玲.复方脑肽节苷脂注射液致呕吐、腹痛、腹泻 1 例[J].药物流行病学杂志,2020,29(11):797-798
- 4 原国家卫生部.药品不良反 应报告和监测管理办法[S].2011
- 5 Hsu DY, Brieve 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
- 6 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 to the USA FDA label [J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 105(1):112-120
- 7 Martinez-Cabriales SA, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J, et al. News in severe clinical adverse drug reactions: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) [J]. Gaceta Médica de México, 2015, 151(6):777-787
- 8 黄雪梅,吴伟,李琴,等.我院单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液的临床应用监测研究[J].中国药房,2017,28(27):4085-4089
- 9 刘晓东,代贵江,李小圆.单唾液酸四己糖神经节苷脂提取工艺的研究[J].中国医学工程,2011,19(3):137-138
- 10 Alerhand S, Cassella C, Koyfman A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the pediatric population a review [J]. Pediatric Emergency Car, 2016, 32(7):472-476
- 11 Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures [J]. Adv Ther, 2017, 34(6):1235-1244

(2022-06-10 收稿 2022-09-15 修回)

信迪利单抗治疗晚期食管癌致垂体炎 1 例

黄丽

(株洲市中心医院药学部 湖南株洲 412000)

关键词 信迪利单抗;食管癌;垂体炎;免疫相关性不良反 应

中图分类号:R979.1 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2022)11-0781-03

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.11.013

1 病例资料

患者,男,65岁,既往因“进行性吞咽困难3月余”于2021年5月30日就诊本院。患者既往无其他特殊病史。胃镜示:距离门齿24~31cm可见菜花样肿块,主要侵犯食管左壁。CT示:①食管中段肿块,考虑肿瘤性疾病,食管癌待排;②双肺多发小结节,转移瘤待排。病理回报:(食管活检)中分化鳞癌。诊断:中段食管鳞癌。行新辅助化疗及免疫治疗:分别于2021年6月3日和6月24日给予信迪利单抗(信达生物制药有限公司,批号:S20180016,规格100mg)200mg d1+白蛋白紫杉醇400mg d2+奈达铂140mg d2。8月3日行“胸腹腔镜联合食管癌根治+人工管状胃成形+管状胃食管颈部吻合+双侧喉返神经探查+胸腔粘连烙断+腹腔粘连松解+胸腔闭式引流术”,术后定期复诊,予以信迪利单抗(厂家、批号同前)200mg每3周1次单药规律治疗6周期。2022年1月18日,患者出现全身乏力、明显活动后气促、精神萎靡、食欲欠佳,钾离子 $4.54\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,钠离子 $123\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,氯离子 $95\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,钙 $2.01\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$;促肾上腺皮质激素(ACTH) $0.39\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$,考虑为免疫药物相关垂体炎(immunotherapy induced hypophysitis, IH),停用信迪利单抗,予以醋酸地塞米松片 4.5 mg bid (每周减量 0.75 mg)治疗,出院后地塞米松未规律服药。

2022年3月1日,患者因性格改变、行为异常(情绪焦虑、性格暴躁)收住神经内科。入院诊断:①行为异常查因:脑血管意外?颅内转移瘤?精神心理因素?②食管胃吻合狭窄;③中段食管鳞癌术后。予银杏二萜内酯、乙酰谷酰胺等治疗后症状无缓解。3月6日患者出现高热、血压下降($72/41\text{ mmHg}$),多学科会诊后查ACTH $0.83\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$,皮质醇(随机) $3\text{ 322}\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$,24h尿量 1 400 ml ,尿皮质醇 $1\text{ 674.40}\text{ }\mu\text{g}/24\text{ h}$,游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3) $<1.64\text{ pmol}$

基金项目:湖南省自然科学基金科药联合基金项目(编号:2021JJ80089)

通信作者:黄丽 Tel:13873358654 E-mail:379356549@qq.com