

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)08-0120-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.08.029



1 例丙戊酸钠致 Stevens – Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症案例分析*

邓 静, 张培明, 李耀伟[△]

(四川省广安市人民医院, 四川 广安 638099)

摘要:目的 为临床诊治丙戊酸钠所致重症药疹提供参考。方法 回顾性分析 1 例脑出血术后患者使用丙戊酸钠引起 Stevens – Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症(SJS / TEN)的治疗过程, 并采用诺氏评估量表进行关联性评价。结果 丙戊酸钠与 SJS / TEN 的关联性为“很可能”(诺氏评估量表评分为 6 分)。经停药、补液、血浆置换、糖皮质激素冲击和序贯治疗及抗感染等治疗后, 患者全身皮疹好转。结论 临床使用丙戊酸钠时应警惕重症药疹的发生。使用前应仔细询问患者的病史及过敏史, 一旦怀疑为药疹, 应立即停用可疑药物, 并根据药疹的严重程度制订治疗方案。

关键词:丙戊酸钠; 脑出血; 重症药疹; Stevens – Johnson 综合征; 中毒性表皮坏死松解症; 药品不良反应

Stevens – Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis Induced by Sodium Valproate: A Case Report

DENG Jing, ZHANG Peiming, LI Yaowei

(The People's Hospital of Guang'an, Guang'an, Sichuan, China 638099)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical diagnosis and treatment of severe drug eruption induced by sodium

*基金项目: 四川省广安市人民医院推动高质量发展基金[21FZ005]。

第一作者: 邓静, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为抗感染临床药学, (电子信箱)471149293@qq.com。

[△]通信作者: 李耀伟, 男, 硕士研究生, 药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)2672176058@qq.com。

- =====
- [2] 唐 静, 王 可, 杨 昆, 等. 老年住院慢病患者多重用药发生率及其影响因素研究[J]. 中国药业, 2022, 31(16): 119 – 122.
- [3] HUANG YT, STEPTOE A, WEI L, et al. Polypharmacy difference between older people with and without diabetes: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing [J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2021, 176 (1) : 108842.
- [4] 施芳红, 李 浩, 刘晓琰, 等. 基于药物相互作用软件评价降糖药物的相互作用[J]. 药学实践杂志, 2018, 36(2): 166 – 169.
- [5] 《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集(化学药品与生物制品卷)[M]. 北京: 科学出版社, 2020: 9.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315 – 409.
- [7] 中华医学会, 中华医学会临床药学分会, 中华医学会杂志社, 等. 肥胖症基层合理用药指南[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(5): 530 – 532.
- [8] 高血压患者药物治疗管理路径编写委员会. 高血压患者药物治疗管理路径专家共识[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(1): 1 – 24.
- [9] 施芳红, 李 浩, 崔 敏, 等. 基于软件评价左甲状腺素钠的药物相互作用及临床数据分析[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(10): 669 – 673.
- [10] THYGESEN K, ALPERT JS, JAFFE AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(18): 2231 – 2264.
- [11] BALKHI B, ALQAHTANI N, ALWHAIBI M, et al. Prevalence and Factors Associated With Polypharmacy Use Among Adult Patients in Saudi Arabia [J]. Journal of Patient Safety, 2021, 17(8): e1119 – e1124.
- [12] 姚保栋, 徐东丽, 付朝伟, 等. 基于电子健康档案管理的糖尿病伴高血压患者全死因死亡风险模型的建立和验证[J]. 中国慢性病预防与控制, 2019, 27(4): 252 – 256.
- [13] JOHNNELL K, KLARIN L. The relationship between number of drugs and potential drug – drug interactions in the elderly: a study of over 600, 000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register [J]. Drug Saf, 2007, 30(10): 911 – 918.
- [14] LENTERS – WESTRA E, SCHINDHELM RK, BILO HJ, et al. Haemoglobin A1c: Historical overview and current concepts [J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2013, 99: 75 – 78.
- [15] KRHAČ M, LOVRENČIĆ MV. Update on biomarkers of glycemic control [J]. World J Diabetes, 2019, 10(1): 1 – 15.
- [16] 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢病分会, 中国毒理学会临床毒理专业委员会. 老年人多重用药安全管理专家共识[J]. 中国全科医学, 2018, 21(29): 3533 – 3544.
- [17] YOGANATHAN T, CASTHELY PA, LARNPROU M. Dantrolene – induced hyperkalemia in a patient treated with diltiazem and metoprolol [J]. Journal of Cardiothoracic Anesthesia, 1988, 2(3): 363 – 364.

(收稿日期: 2023 – 08 – 02; 修回日期: 2023 – 12 – 01)

valproate. **Methods** The treatment process of Stevens - Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis (SJS / TEN) induced by the use of sodium valproate in a postoperative patient with cerebral hemorrhage was retrospectively analyzed, and the association of the adverse drug reaction (ADR) with the drug was evaluated by the Naranjo's ADR evaluation scale. **Results** Sodium valproate was probably associated with SJS / TEN (the Naranjo's ADR evaluation scale was six points). After drug withdraw, fluid replacement, plasma exchange, glucocorticoid implosive and sequential therapy and anti - infection treatment, the patient's overall rash improved. **Conclusion** We should be alert to the occurrence of severe drug eruption when using sodium valproate in clinical practice, and carefully inquire about the patients' medical and allergy history before use. Once drug eruption is suspected, we should immediately stop using the suspicious drug and formulate a treatment regimen based on the severity of the ADR.

Key words: sodium valproate; cerebral hemorrhage; severe drug eruption; Stevens - Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; adverse drug reaction

大疱性表皮坏死松解型药疹又称中毒性表皮坏死松解症(TEN),与Stevens - Johnson综合征(SJS)同为严重表皮松解性皮肤药品不良反应,区别仅在于皮肤脱落程度,故可视为一种疾病(即SJS / TEN)。表皮脱落程度<10%、10%~30%、>30%的分别被定义为SJS、SJS / TEN重叠、TEN^[1]。SJS的死亡率为1%~3%,TEN的死亡率为30%~50%,死亡通常由败血症或多器官衰竭引起,因此早期识别和处理SJS和TEN对于患者的生存至关重要^[2]。在此,报道我院1例脑出血患者在使用丙戊酸钠后致SJS / TEN的案例,为临床安全用药提供参考。

1 临床资料

患者,男,29岁,体质量65 kg,因“无明显诱因头痛伴意识障碍1+h”于2023年1月17日收入院。患者入院前1+h无明显诱因出现头痛伴意识障碍,呼之不应,伴恶心、呕吐及四肢不自主抖动,急诊入院。患者平素身体健康状况一般,有高脂血症病史,否认高血压、糖尿病、心脏疾病、传染病史。对海鲜过敏,无药物过敏史及手术、输血、外伤史。

入院体格检查示,体温(T)36.5℃,呼吸频率(RR)17次/分,心率(HR)83次/分,血压(BP)116/70 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),全身皮肤正常,颈阻(+),双侧瞳孔等大等圆,直径0.5 cm,对光反射消失,双肺呼吸音粗,肢体肌力无法查,肌张力不高,双侧病理征未引出,其他部位检查无特殊。无寒战、发热、气紧、腹痛、腹胀、双眼凝视、大小便失禁等。辅助检查,急诊头颅CT示,脑内出血、蛛网膜下腔出血、脑疝形成。急诊查血常规示,白细胞计数(WBC)12.97×10⁹/L,中性粒细胞百分比(NEUT%)90.1%,降钙素原(PCT)0.323 ng/mL,白细胞介素6(IL-6)54.55 pg/mL,肝肾功能及凝血功能检查未见明显异常。行急诊手术:右侧脑内血肿清除+硬脑膜修补+去骨瓣减压术。

术后诊断:右侧额颞叶脑出血破入脑室;脑疝;蛛网膜下腔出血;脑血管畸形(?);肺部感染。

2 治疗经过

1月18日,患者气管插管在位,低热,阵时呃逆,伴呕吐1次,呕吐物为胃内容物,双侧瞳孔对光反射消失,双肺呼吸音粗,闻及少许湿罗音,无抽搐等,2019新型冠状病毒(2019 - nCoV)N基因阳性,2019 - nCoV ORF1ab基因阴性。予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠[1月18日至23日,2 g静脉滴注(ivgtt),每12 h 1次(q12 h);1月24日至2月7日,2 g ivgtt,每8 h 1次(q8 h)]抗感染,注射用丙戊酸钠[1月18日至2月6日,1.2 g微泵,每日1次(qd)]预防癫痫发作,甘露醇注射液[1月18日至1月25日,25 g ivgtt,每6 h 1次(q6 h)]脱水降颅内压,以及化痰、营养支持、维持内环境稳定等治疗。

1月21日,患者胃管引流淡红色液体,两基因结果未变,消化科会诊后考虑诊断为上消化道出血,加用注射用生长抑素(1月21日至1月25日,3 mg微泵,qd),注射用艾司奥美拉唑钠[1月21日至1月29日,40 mg ivgtt,每天2次(bid)]抑酸,减轻消化道出血。1月27日,患者两基因均为阴性。

1月29日,患者双眼充血,对光反应迟钝,角膜浸润浑浊,眼科会诊后考虑诊断为双眼暴露性角膜结膜炎,于1月19日至2月14日加用妥布霉素滴眼液(0.1 mL滴眼,bid)和红霉素眼膏(0.1 g涂抹,bid)治疗。1月30日,查肝肾功能提示,丙氨酸氨基转移酶(ALT)58 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)47 U/L,L-γ-谷氨酰基转移酶99 U/L,白蛋白/球蛋白比值1.132,考虑诊断为肝功能不全。

2月4日,患者双下肢及躯干局部散在红斑,痰培养提示碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌亚种。详细追问患者家属,家属诉患者平素对海鲜过敏,近日给患者喂食含有深海鱼油营养粉,以及全身应用护肤品。皮肤科会诊后考虑接触性皮炎,自身敏感性皮炎,建议停用深海鱼油营养粉及护肤品,予炉甘石洗剂局部涂抹。2月6日,患者皮肤红斑较前增多,蔓延至全身,考虑接触性皮炎。

炎、自身敏感性皮炎,不排除药疹,立即停用丙戊酸钠、头孢哌酮钠舒巴坦钠等可疑药物,并于2月6日至14日予地塞米松磷酸钠注射液[10 mg 静脉注射(iv),qd],葡萄糖酸钙注射液(1 g ivgtt,qd),维生素C注射液(2 g ivgtt,qd),枸地氯雷他定片(8.8 mg 胃内注射,qd),盐酸依匹斯汀胶囊[20 mg 胃内注射,每晚1次(qn)],丁酸氢化可的松乳膏(10 mg 外用,bid)。2月8日,患者皮疹较前增多,局部可见水疱形成,表皮脱落(4块,每块2 cm × 2 cm),小于体表面积1%。2月10日,患者部分皮疹较前稍褪色、色素有沉着,部分水疱破溃,表皮脱落情况较前加重。

2月14日,患者发热,最高体温为39℃,患者全身水疱增多,颈部及耳部水疱明显增多,颈部皮肤少许脱落,表皮脱落情况较前加重。皮肤科及临床药理学室会诊后综合考虑:全身多处红斑,伴水疱,大疱,尼氏征(+),表皮脱落面积约为体表面积的14%~18%,考虑诊断为SJS/TEN,遵会诊意见紧急行血浆置换,以400 mg 甲泼尼龙琥珀酸钠及免疫球蛋白20 g 冲击治疗3 d,并取皮肤破溃处组织涂片培养。2月15日,患者气管插管在位,HR 150次/分、RR 40次/分,浅昏迷,无颈强直,双眼对光反应迟钝,双眼充血,角膜浸润浑浊,双肺呼吸音粗,闻及湿罗音,全身散在大片暗红斑,多处水疱,大疱,尼氏征(+)。血常规示,WBC $15.08 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $13.59 \times 10^9/L$,NEUT% 90.2%,血红蛋白(Hb)115 g/L,PCT 3.12 ng/mL,IL-6 47.53 pg/mL。

医师综合考虑为重症肺炎导致呼吸障碍,因随时可能发生休克等意外,需尽快启动抗感染治疗,且多次追问患者家属诉其无头孢菌素类药物过敏史,故考虑丙戊酸钠引起SJS/TEN的可能性大,再次尝试予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染(2 g ivgtt,q8h)。2月18日患者气管插管,浅昏迷,体温37℃、HR 72次/分、RR 16次/分,双肺呼吸音粗,闻及湿罗音,全身暗红斑皮疹范围无进一步扩展,大部分水疱张力减轻,疱壁松弛,尼氏征(-),皮损颜色较前变暗好转,背部及颈部皮肤可见破溃。停止血浆置换及丙种球蛋白冲击治疗,调整甲泼尼龙剂量为60 mg ivgtt,qd。2月21日,患者全身皮疹持续好转,疱壁松弛,尼氏征(-),调整甲泼尼龙剂量为40 mg ivgtt,qd。3月17日,患者皮疹较前明显好转,但因阵发性交感神经过度兴奋综合征,患者家属要求转上级医院诊治。

3 讨论

3.1 药物关联性评价

患者初始皮疹发生前,依次使用过相关药物,服用

了深海鱼油营养品,全身涂抹护肤品。皮肤科医师会诊后首先考虑接触性皮炎、自身敏感性皮炎,并停止使用深海鱼油营养粉及护肤品,予对症抗过敏治疗。但患者皮损持续进展,故开始考虑皮疹为ADR。回顾患者入院以来临床症状及指标,先后出现消化道出血、双眼暴露性角膜结膜炎、肝功能不全,随之出现皮疹。有文献报道,SJS/TEN的病理生理过程初始症状,包括发烧,(口、眼、外阴、呼吸道、胃肠道)黏膜受累,肝肾功能损伤等,这些症状先于皮肤表现出现数小时至数天。眼部受累常见,可有急性结膜炎、结膜或假膜形成、角膜糜烂,严重情况下可有瘢痕性病变、睑球粘连、穹窿缩短和角膜溃疡^[2]。患者发生皮疹前的症状符合SJS/TEN的发生规律。且患者皮疹经常规抗过敏治疗后病情持续进展,出现水疱,尼氏征(+)等,皮肤科会诊后诊断为SJS/TEN。

本例患者皮疹发作前,先后使用了头孢哌酮钠舒巴坦钠、丙戊酸钠、甘露醇、奥美拉唑等药物。常见引起重症药疹的药物有磺胺类、氨基青霉素、头孢菌素、喹诺酮类、卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、丙戊酸、昔康类非甾体抗炎药、别嘌醇等^[3]。甘露醇等药物暂无相关重症药疹的报道,头孢哌酮舒巴坦钠与丙戊酸钠均有相关文献报道^[4-9],初步怀疑为头孢哌酮舒巴坦钠及丙戊酸钠引起,故立即停用。停药8 d后患者呼吸障碍,考虑由重症肺炎引起。全院会诊后考虑启动抗感染治疗,并尝试使用头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染。有文献报道,短时间内使用磺胺类、氨基青霉素、头孢菌素、喹诺酮类和氯美扎酮可能会诱发SJS/TEN,而长时间使用卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、丙戊酸、昔康类非甾体抗炎药、别嘌醇等可能会诱发SJS/TEN^[10]。该患者使用丙戊酸钠与头孢哌酮舒巴坦19 d后出现皮疹,时间较长,综合评估患者感染情况后,考虑丙戊酸钠引起皮疹的可能性大,故再次尝试使用头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染,并密切观察患者情况。患者临床表现好转且发热、皮疹、眼部结膜炎、消化道出血未进展。同时给予糖皮质激素及人免疫球蛋白治疗,加血液置换治疗后^[11],患者皮疹好转。

故认为,引起该患者SJS/TEN的可疑药物为丙戊酸钠。采用诺氏评估量表确认患者发病与所用药品的相关性^[12]。其中,该不良反应以前有类似的报道,计1分;是在使用可疑药物后发生,计2分;停药并治疗后不良反应缓解,计1分;全院会诊排除了其他原因单独引起的该不良反应,计2分;总分为6分,故丙戊酸钠与SJS/TEN的关联性为“很可能”。

3.2 SJS / TEN

3.2.1 病理过程

皮肤最先受累的部位是胸骨前区、面部、手掌、足底。超过90%的患者会出现以红斑和糜烂为特征的早期皮损,形态包括红斑和青紫色斑,伴或不伴轻微浸润,并有快速融合成紧张性大疱的趋势。随后会出现大面积的表皮剥离,尼氏征(+),留下鲜红色糜烂面和渗出物,易受细菌感染。脓毒症是导致死亡的主要原因。若病变继续发展,可发生消化道出血、结肠穿孔、肺炎、心肌炎、急性肾功能衰竭等^[1]。

3.2.2 发病机制

药物代谢酶:药物代谢酶直接影响药物代谢、药物血清浓度。药物代谢酶的遗传变异将改变药物代谢途径、代谢产物、代谢物浓度,可能导致SJS / TEN。大多数药物通过肝脏,被I相酶(细胞色素P450、氧化还原酶等)和II相酶(环氧化物水解酶、谷胱甘肽S转移酶、N-乙酰转移酶等)代谢。研究表明,药物清除酶CYP2C9*3的变异及药物清除率降低导致苯妥英钠相关药疹。NAT2基因型的变异,慢乙酰化基因型可使异烟肼、磺胺二甲嘧啶、咖啡因和某些致癌物前体血清浓度升高,可能产生严重皮肤不良反应^[13]。丙戊酸钠主要经葡萄糖醛酸和 β -氧化酶代谢,尚未见相关代谢酶的遗传变异研究。

免疫系统:越来越多的研究支持SJS / TEN是由人类白细胞抗原(HLA)呈递药物引起的免疫介导的超敏反应^[14]。由于药物的分子量小,必须与组织形成复合物,HLA将复合物呈递给在T淋巴细胞上表达的T淋巴细胞受体(TCR),受刺激的CD₈⁺细胞毒性T淋巴细胞(CTL)会释放穿孔素/颗粒酶、Fas-FasL、TNF- α 和颗粒溶素等细胞因子或趋化因子,其会杀死角质形成细胞和黏膜细胞,导致皮肤脱落和坏死^[13,15]。同时,CTL和自然杀伤(NK)细胞会渗入皮肤形成水疱。HLA基因具有显著的多态性,有HLA-A,HLA-B,HLA-C 3类。目前已发现具有特异性ADR的HLA分子,包括阿巴卡韦、别嘌醇、卡马西平、苯妥英钠。同时HLA与SJS / TEN的关联在种族之间存在显著差异。中国人的风险最高,其次为越南人、柬埔寨人、泰国人、印度人和马来西亚人^[16]。根据临床药物遗传学实施联盟(CPIC)指南,开始使用卡马西平前建议先筛查HLA-B*15:02等位基因的存在。HLA-B*15:02是芳香族抗癫痫药(苯妥英钠、苯巴比妥、拉莫三嗪、卡马西平和奥卡西平)的常见风险等位基因。

3.2.3 治疗

疾病严重程度评分:采用BASTUJI-GARIN等在

2000年制订的SJS / TEN进展期评分体系进行TEN的病情严重程度评分(SCORTEN)。通过7项临床生物学参数[①年龄>40岁、②恶性肿瘤、③心动过速(心率 $\geq$ 120次/分)、④表皮脱落>10%、⑤血清尿素>10 mmol / L、⑥血清葡萄糖>14 mmol / L、⑦碳酸氢盐<20 mmol / L]即SJS / TEN死亡率相关的因素评估患者的死亡率,以便为进一步治疗确定合适的医疗环境。患者SCORTEN评分为2分(符合③④),预测死亡率为12.1%。SCORTEN评分 $\geq$ 3分的患者应在重症监护病房(ICU)接受治疗,故该患者也可考虑暂不转入ICU。

快速停止可疑药物:研究表明,越早停用可疑药物,预后越好,暴露于半衰期较长的致病药物的患者死亡风险增加。为了识别导致ADR的药物,需考虑药物给药的时间顺序以及相关药物的ADR报道^[13]。患者在诊断为SJS / TEN的8 d前已及时停用可疑药物,并给予地塞米松、葡萄糖酸钙、维生素C ivgtt,枸地氯雷他定、依匹斯汀经胃肠道给药,氢化可的松外用的常规抗过敏治疗方法,在一定程度上可能对SJS / TEN易导致的多脏器衰竭起到一定阻断作用。

对症支持治疗:液体和电解质管理是支持性治疗的一个关键要素。应给予静脉输液以维持50~80 mL / h的尿量。如果发生高钠血症、低钾血症或低磷血症,则需尽早积极予以替代治疗;伤口应保守治疗,不要经常在烧伤病房进行皮肤清创术,因为起疱的皮肤是一种天然的生物敷料,可能有利于再上皮化,必要时使用非黏性伤口敷料;应避免局部使用含磺胺类药物^[2]。

药物治疗SJS / TEN仍无“金标准”,但联合大剂量糖皮质激素和免疫球蛋白冲击治疗为最常见的主要治疗手段。糖皮质激素具有抗炎和免疫抑制作用,可抑制免疫活性细胞引起的炎性反应,抑制转录因子(激活蛋白1和核因子- κ B)的激活,从而抑制免疫反应、嗜酸性粒细胞增殖及炎性因子和抗体的产生。另一方面,大剂量糖皮质激素可抑制T淋巴细胞诱导的角质形成细胞凋亡。可尝试30 mg / kg(最高为1 g / d)甲泼尼龙冲击治疗3 d^[17-18],可能加速肝功能的恢复。免疫球蛋白可能会阻断Fas-FasL结合,中断细胞凋亡的信号传导,从而防止药物诱导的角质形成细胞坏死;还可与循环免疫复合物结合形成不溶性复合物,迅速被网状内皮细胞清除,并可与特定的B淋巴细胞受体结合,下调其功能,减少致病性抗体的合成。通常建议早期予0.4 g / (kg·d)联合糖皮质激素使用^[17-18]。近年来,也有不少学者开始尝试包括环孢素(CsA)及肿瘤坏死

因子等免疫抑制剂,并获得了一定的疗效^[19]。CsA为神经钙蛋白抑制剂,是移植和自身免疫性疾病的有效药物。研究显示,CsA可缩短皮肤再上皮化时间,可能有益于治疗SJS/TEN^[19]。经过400 mg甲泼尼龙琥珀酸钠及免疫球蛋白20 g冲击治疗3 d,并序贯减量甲泼尼龙治疗后,患者皮疹逐渐好转。

血浆置换术为联合药物治疗的辅助手段之一,可有效去除致病因素,降低患者的白细胞介素2、白细胞介素6、肿瘤坏死因子- α 、 γ -干扰素、FasL等炎性因子水平,改善预后^[20]。血浆置换术也可应用于SJS/TEN的治疗中,但由于接受治疗的患者数量较少、包括不同或联合治疗在内的常见混杂因素及其他因素,故血浆置换术单独用于治疗SJS/TEN的疗效尚需更多研究探讨。行血浆置换后,患者皮疹好转、无加重,可能有获益。

3.3 应高度重视不良反应

SJS/TEN具有病情严重、进展迅速、死亡率高等特征,强烈建议在临床使用丙戊酸钠等抗癫痫药物前,仔细询问患者病史及过敏史,同时在使用药物后,也应警惕重症药疹的前驱症状,密切观察病情变化,注意是否存在发热、眼黏膜充血、消化道出血、肝肾功能异常等表现,尤其是当出现发热、眼部充血、咽部不适等先驱症状时,应及时分析其原因,并高度警惕药品不良反应的可能性。一旦怀疑为药疹,应立即停用可疑药物,并及时对症、支持治疗,避免发生严重后果。

参考文献

- [1] HARR T, FRENCH LE. Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. Chemical Immunology and Allergy, 2012, 97: 149 - 66.
- [2] GERULL R, NELLE M, SCHAIBLE T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens - Johnson syndrome: a review [J]. Critical Care Medicine, 2011, 39(6): 1521 - 1532.
- [3] SCHWARTZ RA, MCDONOUGH PH, LEE BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis [J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2013, 69(2): 173 - 185.
- [4] SAAIQ M, IQBAL T. Report: Fatal toxic epidermal necrolysis induced by sodium valproate [J]. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013, 26(3): 637 - 639.
- [5] KACALAK - RZEPKA A, KIEDROWICZ M, BIELECKA - GRZELA S, et al. Rowell's syndrome in the course of treatment with sodium valproate: a case report and review of the literature data [J]. Clinical and Experimental Dermatology, 2009, 34(6): 702 - 704.
- [6] 张晓丹, 赵永红, 王 斌. 头孢哌酮钠 / 舒巴坦钠致重型多

形红斑性药疹 1 例 [J]. 中国药师, 2020, 23(4): 706 - 708.

- [7] 唐 莉, 赵艳霞. 头孢哌酮舒巴坦钠致重症多形红斑型药疹合并肝损害 1 例 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2010, 9(2): 123 - 124.
- [8] 王 娟. 头孢哌酮钠及其复方制剂致皮肤不良反应 553 例处理方案分析 [J]. 中国药业, 2015, 24(19): 58 - 59.
- [9] 张芳芳. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦导致大疱性表皮松懈型药疹 1 例 [J]. 海峡药学, 2021, 33(1): 218 - 219.
- [10] ROUJEAU JC, KELLY JP, NALDI L, et al. Medication use and the risk of Stevens - Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis [J]. New England Journal of Medicine, 1995, 333(24): 1600 - 1607.
- [11] SCHWARTZ RA, MCDONOUGH PH, LEE BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment [J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2013, 69(2): 187 - 202.
- [12] 谢继青, 马晓雯, 王惠霞. 基于诺氏评估量表的氟比洛芬酯与低氧血症昏迷相关性分析 [J]. 中国药业, 2023, 32(2): 117 - 119.
- [13] CHENG L. Current Pharmacogenetic Perspective on Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis [J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 588063.
- [14] IRIKI H, ADACHI T, MORI M, et al. Toxic epidermal necrolysis in the absence of circulating T cells: a possible role for resident memory T cells [J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014, 71(5): e214 - 216.
- [15] 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]. Nature Medicine, 2008, 14(12): 1343 - 1350.
- [16] 向以魁, 闫 言. 重症药疹与人类白细胞抗原基因关联性研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2018, 11(6): 614 - 617.
- [17] CREAMER D, WALSH SA, DZIEWULSKI P, et al. UK guidelines for the management of Stevens - Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis in adults 2016 [J]. British Journal of Dermatology, 2016, 174(6): 1194 - 1227.
- [18] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫性疾病亚专业委员会. 糖皮质激素治疗免疫相关性皮肤病专家共识 (2018 年) [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12(1): 1 - 7.
- [19] ZHANG JZ, LEI ZX, XU C, et al. Current Perspectives on Severe Drug Eruption [J]. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2021, 61(3): 282 - 298.
- [20] SECZYNSKA B, NOWAK I, SEGA A, et al. Supportive therapy for a patient with toxic epidermal necrolysis undergoing plasmapheresis [J]. Critical Care Nurse, 2013, 33(4): 26 - 38.

(收稿日期: 2023 - 05 - 17; 修回日期: 2023 - 09 - 20)