

合贝爽胶囊致中毒性表皮坏死松解症 1 例

王伟^a, 翟文慧^a, 张莹^a, 弓月^b, 路晶凯^a, 黄志刚^a(解放军第 305 医院, a.急诊科, b.皮肤科, 北京 100017)

关键词: 合贝爽; 地尔硫卓; 中毒性表皮坏死松解症

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)11-1412-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.11.020

引用本文: 王伟, 翟文慧, 张莹, 等. 合贝爽胶囊致中毒性表皮坏死松解症 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1412-1413.

1 病例资料

患者, 男, 47 岁, 因“全身皮疹近 2 d, 发热近 1 d”于 2016 年 10 月 30 日入院。就诊 2 d 前患者出现腹股沟处浮肿性红斑, 后逐渐扩展至面部、躯干及四肢, 成靶样, 伴轻微痒感, 后出现发热, 伴咳嗽咳痰、耳道渗液。3 个月前行冠心病支架术, 术后规律服用拜阿司匹灵、波立维、立普妥、康忻、傲坦等药物, 2016 年 10 月 17 日因血压控制欠理想加用合贝爽胶囊(津田边制药, 规格: 90 mg, 批号: 1606035), 每次 1 粒, 12 h 1 次。否认既往药物、食物过敏史。体格检查: T 37.8 °C, P 每分钟 90 次, BP 130/80 mmHg, 颜面部红肿, 尤以双眼、双耳为重, 有清亮渗液, 面颊及下颌稍许黄色鳞屑, 有点状抓痕; 躯干及四肢分布较多浮肿性红斑, 呈靶样损害, 中央呈紫红色, 皮温略高, 前胸及腹部融合呈片状, 未见明显水疱, 四肢紫红斑, 压之不褪色; 口腔及外生殖器黏膜无受累。实验室检查及辅助检查: 白细胞 $14.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (3.5~9.5); 中性粒细胞百分比 95.1%(40~75); C 反应蛋白 $16.7 \text{ mg} \cdot dL^{-1}$ (<0.8); 降钙素原 $2.58 \text{ mg} \cdot mL^{-1}$ (<0.25); D-二聚体 $969 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$ (0~500)。胸片: 心肺未见明显异常。初步考虑为过敏性药疹, 嘱患者停用合贝爽胶囊, 给予盐酸西替利嗪片 10 mg 口服, 盐酸异丙嗪注射液 25 mg 肌注, 复方倍他米松注射液 1 mL 肌注, 5%葡萄糖注射液 500 mL+葡萄糖酸钙注射液 1 g+维生素 C 注射液 2 g 静滴。治疗期间患者体温波动在 38~40 °C, 加用拜复乐注射液 0.4 g 静滴抗感染。10 月 31 日患者体温仍

高, 出现剑突下不适感伴恶心, 皮损较前加重, 出现松弛水疱, 部分融合成大疱, 肛周及外生殖器黏膜轻微受累。皮损病理检查(病理号 20165212)示: 基底坏死角细胞, 伴少许角朊细胞, 真皮浅中层灶状淋巴细胞, 少许中性粒细胞及嗜酸性粒细胞, 可符合多形红斑。根据临床症状、皮损特点及病理检查诊断为“重症药疹 中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)”。给予甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg 静滴, qd, 共 7 d; 人免疫球蛋白(pH=4) 20 g 静滴, qd, 共 3 d; 维生素 C 注射液 3 g+葡萄糖酸钙注射液 1 g, qd; 口服依巴斯汀片 10 mg, qd; 盐酸西替利嗪片 10 mg, qn; 富马酸酮替芬片 1 mg, qn; 外用糠酸莫米松乳膏、VE 霜; 溃破皮肤换药。至 11 月 5 日患者体温稳定在 36.8~37.5 °C, 皮损稳定未再加重。至 11 月 11 日患者病情平稳, 体温正常, 颜面红肿减退, 四肢浮肿性红斑减退。

2 讨论

TEN 为一种临床常见的重型药疹, 是药物过敏原引起的 IV 型变态反应, 病死率可达 10%~30%。主要表现为急性严重性皮肤黏膜的表皮坏死、剥脱, 持续发展可引起内环境失衡, 导致水及电解质严重紊乱, 进而导致多脏器功能受损、衰竭。TEN 自药物接触到出现症状一般潜伏期约为 4~28 d, 很少超过 8 周, 常伴有发烧、乏力等前驱临床症状, 随后可出现躯干部的皮损, 表现为红斑、斑丘疹、或靶形疹, 3~4 d 内皮损可迅速发展至颈面部和四肢, 且皮疹处可出现大小不等的松

弛水疱，短时间内可融合成大疱，最终导致皮肤表皮剥离、脱落。如果病变持续，可在嘴唇、口腔、尿道、胃肠道、外生殖器等部位出现黏膜糜烂，伴局部渗液，极易发生细菌感染。80%的患者可出现眼部受累，30%的患者有呼吸道受累情况。药物作为导致 TEN 的最主要致病因素(95%)，目前多见于抗菌药物(喹诺酮类、青霉素类及头孢菌素类等)、抗痛风药(别嘌醇等)、非甾体抗炎药、抗惊厥药等，且多种药物联合服用可增加致敏性，增加 TEN 的发生率。

合贝爽胶囊作为冠心病合并高血压患者的常用药，药物消除半衰期约 8.56 h，主要代谢途径为氧化脱氨基化、氧化脱甲基化、脱乙酰基化及体内结合。发生的不良反应多表现为头晕、心动过缓、面色潮红、胃肠道不适、房室传导阻滞以及过敏症，说明书中提示极少可见荨麻疹、多形性红斑、剥脱性皮炎的发生(发生率<1%)，文献检索中罕见此药物导致重症药疹的案例。

此病例为患者口服合贝爽胶囊后 13 d 出现皮损、发热，并伴有呼吸道、胃肠道症状以及外耳道、肛周及外生殖器的黏膜受累，结合临床症状、皮损特点及皮屑病理检查，符合 TEN 的诊断。依据严重皮肤黏膜损害药物不良反应判定评价标准，此病例符合：①皮肤黏膜损害与用药存在合理时间关系；②药品说明书里存在引起皮炎皮疹的可能性；③停用合贝爽药物后皮肤黏膜损害较前减轻；④反应可排除合并用药、患者原有疾病病情的进展以及其他治疗的影响。通过上述标准认为关联性评价为“很可能”，存在相关性。

目前为止，TEN 的发病机制仍未明确，致敏药物汇总欠缺，且重症药疹临床表现多样，易造成误诊漏诊，延误治疗。此报道旨在提醒医务工作者增强对药物不良反应的防范意识，加强不良反应的监测，确保临床用药安全。

收稿日期：2018-12-20

(本文责编：沈倩)