

· 药物不良反应与不良事件 ·

云南白药胶囊致重症 Stevens-Johnson 综合征 1 例

胡廷婷, 徐琰

(四川大学华西医院药剂科, 成都 610041)

关键词 云南白药; 综合征; Stevens-Johnson; 不良反应

中图分类号 R286; R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2016)12-1386-02

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.12.022

1 病例介绍

患者,男,47岁。因躯干红斑、丘疹,伴瘙痒6d,加重泛发全身5d,于2015年10月27日入院。2015年10月20日患者因右眼结膜、巩膜充血口服云南白药胶囊(云南白药集团股份有限公司生产,批号:ZGB1513)0.25g,约3h后患者躯干出现粟粒大小红色丘疹及绿豆大小红斑,伴明显瘙痒,停用云南白药胶囊。2015年10月21日上述症状加重,泛发全身,口腔、口唇、阴茎头出现糜烂,无发热,当地医院给予地塞米松10mg,po,qd;氯雷他定10mg,po,qd;连翘败毒丸9g,po,qd。治疗6d后,上述症状无改善,伴发热,患者为求进一步治疗,转入我院门诊以重症多形红斑型药疹收治入院。既往无高血压、糖尿病、冠心病、肝炎等病史,无食物、药物过敏史。入院体检:体温37.8℃,脉搏81次·min⁻¹,呼吸20次·min⁻¹,血压123/84mmHg(1mmHg=0.133kPa)。神志清楚,急性病容。面部、双上肢、肛周见深红色钱币至手掌大小不等斑片,部分红斑中间有黄豆大小水疱,疱壁紧张。口腔颊黏膜见红色糜烂面,口唇上覆黑色痂壳。躯干表皮松解剥脱,部分破裂、糜烂。双下肢见密集性红色粟粒大小丘疹。阴茎头见红色糜烂面及少量白色分泌物。右侧眼结膜充血伴较多黄色分泌物。实验室检查:白细胞计数 $4.52 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞百分率73.2%,嗜酸性粒细胞绝对值 $0.18 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,淋巴细胞百分率17.4%;丙氨酸氨基转移酶147U·L⁻¹,天冬氨酸氨基转移酶183U·L⁻¹,血生化、大小便、肾功等均正常;胸部CT提示双肺散在小结节,双肺下叶少许炎症;腹部

及泌尿彩超提示脾脏肿大。诊断:①重症Stevens-Johnson综合征;②肺部感染;③肝功能异常;④右眼青光眼。给予单间病房,床旁隔离,紫外线空气消毒30min,每日3次;系统给予甲泼尼龙琥珀酸钠(120mg×6d→80mg×5d→40mg×3d→20mg×3d,静脉滴注,qd)、人免疫球蛋白(25g×13d,静脉滴注,qd)、葡萄糖酸钙(20mL×19d,静脉滴注,qd)、维生素C(15mL×19d,静脉滴注,qd)、氯雷他定(10mg×19d,po,qd)、埃索美拉唑(40mg×19d,静脉滴注,qd)、克林霉素磷酸酯(600mg×9d,静脉滴注,q12h);眼部用无菌棉签清除分泌物后予硫酸软骨素滴眼液滴眼,每日6次;2%碳酸氢钠溶液漱口,每日4次,并坚持口腔护理早晚各1次;双上肢、面部用聚维酮碘消毒后予疱液抽取术抽取疱液,qd;双下肢给予聚维酮碘1:20浸染敷料湿敷,tid;阴茎头及躯干糜烂面清除表面坏死组织,并覆以聚维酮碘1:9浸染敷料,tid;渗出物较多部位使用半导体激光照射20min,tid,以减少渗出,促进创面愈合;护理人员每2h帮患者翻身,翻身时避免拖、拉、推等动作以免局部受压加重皮肤受损。2015年11月16日,患者全身皮损消退,一般情况平稳,无发热,复查血常规、血生化、大小便、肝肾功正常,准许出院,嘱患者避免再次使用致敏药物,避免搔抓皮肤。2015年12月3日随访,患者未出现皮疹。

2 讨论

根据药品不良反应因果关系评价方法对所用药物与Stevens-Johnson综合征之间的关系进行分析^[1]。患者服用云南白药胶囊约3h后躯干即出现丘疹、红斑、瘙痒,次日加重,不良反应与该药物应用存在时间关联性;平日患者健康,无其他过敏史,病前及同期未服用其他任何药物,因此可考虑为云南白药胶囊引起的Stevens-Johnson综合征。

云南白药是主治内出血及血瘀肿痛的著名药品,其主要成分为三七,同时含有麝香、冰片、披麻草、重楼等中药成分,广泛用于多种疾病的治疗^[2]。随着

收稿日期 2015-12-28 修回日期 2016-03-15

作者简介 胡廷婷(1990-),女,四川广汉人,药师,硕士,研究方向:临床药学。电话:028-85422692,E-mail:1060012083@qq.com。

通信作者 徐琰(1973-),男,四川成都人,主任药师,博士,研究方向:临床药学。电话:028-85422664,E-mail:txing2009@163.com。

应用范围的扩大,云南白药不良反应屡见报道,其中以过敏性休克和皮疹最多^[3]。但由此药引起 Stevens-Johnson 综合征实属罕见。云南白药化学成分复杂,尚不能确定何种成分可引起不良反应,检索中国期刊全文数据库总库(CNKI 网络版,从建库至 2016 年 2 月)得知,三七及三七总皂苷(三七粉、三七片、血栓通、血塞通、路路通等)最常见的不良反应即为皮肤损伤^[4-6],其中不乏有剥脱性皮炎^[7]、大疱型表皮松解症^[8]、Stevens-Johnson 综合征^[9]等严重皮肤损伤的报道;麝香所致不良反应以累及呼吸系统为首,皮肤损伤表现为荨麻疹或皮肤瘙痒^[10];冰片、披麻草及重楼致不良反应报道较少且轻,仅见局部皮肤瘙痒、潮红、肿痛或皮疹的个案报道。推测云南白药致不良反应机制主要包括两方面:剂量过大时某些成分引起的毒性反应;机体与处方成分之间的抗原-抗体反应^[3]。本患者服用云南白药胶囊 0.25 g,在说明书规定的剂量范围内,因此本例不良反应属于第 2 种情况,即机体对云南白药成分产生了变态反应。

Stevens-Johnson 综合征是一种严重变态反应性疾病,全身症状重,皮肤、黏膜损伤广泛,部分内脏损伤,可因并发感染或脏器严重损伤而死亡,应积极以抗炎、抗过敏、预防感染等综合治疗。研究表明,糖皮质激素联合人免疫球蛋白治疗 Stevens-Johnson 综合征更有利^[11],糖皮质激素可抑制中性粒细胞、单核细胞、巨嗜细胞等多种炎症细胞的作用,降低毛细血管通透性,从而抑制炎细胞浸润和渗出,使细胞间质水肿消退;人免疫球蛋白通过中和体内抗原及超抗原,清除免疫复合物,提高机体免疫力,降低机体对抗原刺激的反应性,使免疫损伤得到静止,从而提高疗效。维生素 C 参与细胞间质、胶原纤维及四氢叶酸的合成,葡萄糖酸钙增加血清 Ca^{2+} 浓度,两者均可降低毛细血管通透性、减少组织渗透以起到消肿和促进伤口愈合的作用^[12-13]。氯雷他定是强力长效抗组胺药,其对变态反应中黏附分子的表达有抑制作用,可降低变态反应性炎细胞向过敏处的趋化,从而控制过敏的迟发相反应,临床常用于缓解过敏性皮肤病的症状及体征^[14]。预防性使用抗菌药物可以预防 Stevens-Johnson 综合征合并的感染性疾病,如肺部感染。应激性溃疡出血是指机体在应激状态下发生胃及十二指肠黏膜的急性糜烂和溃疡,进而引起消化道出血,常继发于严重创伤、休克、烧伤、大手术及大量使用糖皮质激素等。研究证实,使用埃索美拉唑防治应激性溃疡出血效果显著^[15]。本患者全身症状重,且大量使用糖皮质激素,应给予埃索美拉唑以防治应激性溃疡出血。半导体激光具有光压、光

化学及电磁效应,激光能被组织吸收后转化成生物能,通过局部的照射对机体产生刺激调节作用,改善局部血液循环,促进炎症、水肿的吸收消散,减轻疼痛^[16]。临床运用半导体激光可显著促进糜烂溃疡性皮肤创面愈合。

最后,临床医师和药师应正确选择用药人群,严格按照说明书用药,加强用药指导与用药监测,尽量避免云南白药所致不良反应;患者在使用云南白药时应高度警惕云南白药所致不良反应,避免严重后果的发生。

参考文献

- [1] 魏晶,王瑜歆. 药品与不良反应因果关系评价方法[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(10): 600-603.
- [2] 王婷安,禹正杨. 云南白药临床应用新进展[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(9): 1358-1359.
- [3] 李长英,雷招宝. 云南白药致不良反应/不良事件 38 例文献分析[J]. 中国药师, 2013, 24(40): 3817-3819.
- [4] 徐鹏,张国柱. 三七总皂苷注射剂不良反应的回顾性分析[J]. 医药导报, 2013, 32(1): 127-129.
- [5] 陈亚媚,郇尧旺,朱光辉. 三七总皂苷注射液致 103 例不良反应分析[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(2): 237-239.
- [6] 徐冬英,黄海滨. 三七及其制剂的不良反应分析[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(8): 1465-1466.
- [7] 覃涛,刘卫,谭保平. 静脉注射血栓通致剥脱性皮炎 1 例[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 1999, 2(5): 422.
- [8] 钱新毅,向南雁. 三七总皂苷(血塞通)致过敏性皮疹 1 例[J]. 中国药师, 2005, 8(8): 661.
- [9] 王文菊,陈曦. 血栓通引起全身严重过敏反应 1 例[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2003, 24(11): 1211.
- [10] 刘国华,杨苏芳,袁洪. 29 例复方麝香注射液不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(3): 1112-1113.
- [11] 朱廷富,糜丽珍,陈亚萍,等. 激素联合大剂量丙种球蛋白治疗斯-琼综合症的临床观察[J]. 浙江临床医学, 2007, 9(5): 634.
- [12] 廖芸芸,杨斌,王柳萍. 盐酸苯海拉明与葡萄糖酸钙联用抗过敏的实验研究[J]. 广西医科大学学报, 2005, 22(1): 41-43.
- [13] 刘丰华,郭惠娟,王莉. 维生素 C 的药理与临床应用[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(3): 89-90.
- [14] 李孟,张晓华. 氯雷他定的药理作用及临床应用[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(14): 159-160.
- [15] 王建义,孙凤莲. 埃索美拉唑防治应激性溃疡的疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(9): 1239-1240.
- [16] 刘艳,宋英,王秀霞,等. 半导体激光联合康复新液治疗皮肤溃疡的疗效观察[J]. 中国激光医学杂志, 2014, 23(1): 26-29.