

· 病例报告 ·

小儿氨酚黄那敏颗粒致成人Steven-Johnson综合征一例

吴亮 田地 张莉 宋蕊 陈志海

小儿氨酚黄那敏颗粒为儿童感冒常用非处方药，主要成分有对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏和人工牛黄等[1]，用于改善感冒引起的发热、头痛、鼻塞、流涕等症状，其严重不良反应包括粒细胞缺乏症、高铁血红蛋白血症、血小板减少症、过敏性皮炎（皮疹和皮肤瘙痒等）以及肝、肾损害等。本文对1例小儿氨酚黄那敏颗粒致成人Stevens-Johnson综合征（Stevens-Johnson syndrome, SJS）报道如下。

一、病历资料

患者，女，29岁，主因“发热5 d、皮疹4 d”入院。

患者5 d前受凉后出现发热，伴有畏寒、鼻塞、咽部不适，自服小儿氨酚黄那敏颗粒治疗，服用6 h后出现颜面浮肿，口腔黏膜出现绿豆大小水疱，就诊于当地诊所，予以清开灵静脉输注，症状未见好转，并出现外阴不适，排尿疼痛伴烧灼感，予消糜栓、甲硝唑乳膏、妇炎洁洗液对症治疗，自觉症状略有减轻，但颜面浮肿无缓解。4 d前自面部开始出现红色皮疹及水疱，伴眼睑水肿、眼部分泌物增多，口鼻黏膜糜烂，口唇脱皮。皮疹逐渐蔓延至躯干四肢及手足，部分融合成片，并出现大疱，颜面、前胸及腰背部明显，无瘙痒，伴疼痛，体温波动于38~39℃。1 d前于当地某医院就诊，予泛昔洛韦、金花清感和蓝岑口服液治疗，皮疹仍呈加重趋势。

入院查体：体温（T）38.3℃、心率（HR）112 bpm、呼吸（R）22次/min、血氧饱和度（SO₂）99%、血压（BP）119/73 mm Hg（1 mm Hg = 0.133 kpa）。神志清楚，精神差。周身皮肤充血、水肿，可见弥漫性红色、大小不等、多形性、充血性斑丘疹及水疱疹，部分融合成片，颜面、躯干、手足均可见大疱，最大面积8 cm × 5 cm，壁薄、易破裂，疱液浑浊或呈淡血性，皮损触碰易出血，尼氏征阳性，头面、前胸及腰背部皮损严重。颜面、眼睑水肿明显，双结膜充血，结膜表面可见脓性分泌物，肉眼下双眼角膜尚透明。鼻周及鼻腔前可见纤维素渗出及结痂，堵塞前鼻孔，鼻腔未见新生物及脓涕。口角破溃，口唇脱皮，口腔可见黏膜溃疡，咽后壁充血。颈软无抵抗。双肺呼吸音清，未闻及干湿啰音及胸膜摩擦音。心律齐，各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹部平坦，无压痛及反跳痛。四肢、关节未见异常。因严重

皮损活动受限。外阴皮肤水肿、糜烂。生理反射存在，病理反射未引出。

辅助检查：血常规白细胞（WBC） $3.11 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞比例（N）55.4%、血红蛋白（HGB）122 g/L、血小板（PLT） $86 \times 10^9/L$ ，异常淋巴细胞2%，C-反应蛋白（CRP）66.21 mg/L，降钙素元（PCT）1.48 ng/ml，钾（K⁺）3.43 mmol/L、钠（Na⁺）134 mmol/L，肾功正常，肝功能指标丙氨酸氨基转移酶（ALT）166 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）87.9 U/L，凝血酶原活动度（PTA）90.6%。抗单纯疱疹病毒 I -IgG阳性，抗单纯疱疹病毒 I -IgM阴性、抗单纯疱疹病毒 II -IgM/IgG阴性、抗风疹病毒 IgM抗体阴性、抗麻疹病毒 IgM抗体阴性，抗核抗体（ANA）阳性 核颗粒型1:640、ENA谱阴性，特种蛋白正常，CD4⁺/CD8⁺ T淋巴细胞 227/186 cells/ μ l，真菌 D-葡聚糖实验 < 10 pg/ml（阴性），分泌物培养见表皮葡萄球菌，咽拭子培养阴性、血培养（需氧/厌氧）阴性。胸片提示心肺未见明显异常，腹部超声示脾脏肋间厚41 mm，肋下25 mm。

根据病史、症状及体征诊断Steven-Johnson综合征、皮肤感染、白细胞减少症、血小板减少症和药物性肝损害等明确。

入院后停用所有院外药物。予葡萄糖、维生素C及葡萄糖酸钙水化、脱敏；甲泼尼松龙琥珀酸钠40 mg/次，1次/12 h，减轻水肿、渗出，防止组织粘连，缓解皮损进展；甲磺酸左氧氟沙星0.5 g/次，1次/d，抗感染；葡萄糖、氯化钠补液支持，维持水电平衡。吸氧改善通气。局部治疗：生理盐水冲洗眼结膜、口鼻及会阴黏膜；双眼给予氧氟沙星眼液，1滴/次，4次/d；双眼于睡前给予氧氟沙星眼膏。护理方面：卧床休息、保持皮肤清洁，穿柔软棉制衣物，减轻皮疹刺激，病房定时紫外线消毒防止继发感染。入院第2天，患者体温降至正常，周身未见新发斑丘疹，但大疱疹较入院增多，予注射器抽吸疱液，安多福消毒。入院第5天，周身皮肤充血减轻，皮疹颜色变暗，散在水疱疹较前减少，睑结膜仍充血、分泌物仍较多，口鼻黏膜破溃大量结痂，睁眼、张口困难，伴疼痛，进食困难，会阴部破溃，停用左氧氟沙星，继予生理盐水冲洗黏膜，聚维酮碘稀释后冲洗会阴。入院第七天，颜面部红肿有所减轻，口鼻结痂部分脱落，睁眼、张口困难有所缓解，会阴部破溃较前好转，甲强龙减量至40 mg/次，1次/d。入院第10天，患者颜面水肿明显减轻，眼部分泌物减少，精神改善，可进软流

食,复查血常规WBC $5.7 \times 10^9/L$ 、N 62.38 %、HGB 129.3 g/L、PLT $255.9 \times 10^9/L$ 、CRP 2.8 mg/L、PCT < 0.05 ng/ml,电解质、肾功正常,肝功ALT 14 U/L、AST 11.1 U/L,白常规、CRP、PCT以及肝功均恢复正常。入院第14天,皮疹进一步好转,激素减量为强的松20 mg/次,1次/d,口服。出院后门诊随访。

讨论 该患者在服用小儿氨酚黄那敏颗粒后面部浮肿,并出现充血性斑丘疹、水疱疹,眼、口、鼻及外阴黏膜均受累,呈现充血、糜烂、破溃伴分泌物增多,症状出现与服药有明确时间关系,皮疹逐渐蔓延至全身,程度进行性加重,并出现大疱,综合以上特点,Stevens-Johnson综合征诊断明确。除皮损外,患者还出现白细胞和血小板减少、肝功能损害,均为小儿氨酚黄那敏颗粒已知不良反应。同时存在皮肤继发感染。

药品不良反应/事件中累及系统排名首位的是皮肤及其附件损害(占28.9%)^[2]。药疹亦称药物性皮炎,是药物通过各种途径进入人体后引起的皮肤黏膜炎症反应。临床上常见药物有抗菌药物、解热镇痛药、镇静催眠药及抗癫痫药、异种血清制剂及疫苗和各种生物制剂等。药疹的表现复杂、多样,临床上将病情严重、病死率较高的重症多形红斑型药疹、大疱性表皮松解型药疹及剥脱性皮炎型药疹称为重型药疹^[3]。Stevens-Johnson综合征,为多型性红斑的严重型,虽然药物、感染及癌症等均可引起,但目前多将由药物造成的称为Stevens-Johnson综合征,由病毒导致的称为多型性红斑。重症多形性红斑型药疹累及面颈及四肢远端为主,为水肿性红斑、丘疹,部分伴有水疱和大疱,生殖器及黏膜受累多见。Stevens-Johnson综合征皮损泛发全身,并在原有皮疹基础上出现大疱、糜烂及渗出,口、眼、外阴黏膜受累严重,尤以口唇炎及结膜炎常见。并发症包括继发感染、多脏器功能衰竭、角膜脱落及失明等,病情凶险,可导致死亡。Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)是严重的表皮松解型药疹的两端,Bastui-Garin等^[4]提出根据表皮分离面积将患者分为3组:SJS指受累身体表面积(body surface area, BSA)小于10%;SJS-TEN重叠:10%~30% BSA;TEN: > 30% BSA。由于并非常见病及缺乏特异性临床表现及诊断试验,若认识不足,可能会造成误诊、漏诊及延误治疗,所以,临床医生应予以重视。

治疗方面:①停用所有可疑致敏药物,补液、水化、脱敏,加速药物的排出,尽快消除药物反应;②尽早足量使用糖皮质激素治疗,对缓解症状及控制

皮损进一步发展起到关键作用;③及时抗感染,对病情转归非常重要,防止感染进一步泛化及菌血症、败血症形成的不良后果出现。后期的细菌学培养结果支持了敏感抗生素的选择。④支持、对症治疗,在患者进食困难、食欲不振的情况下予以静脉营养支持,同时积极治疗皮肤及其附件以外的损害。⑤加强护理及外用药物治疗,确保病室温暖、通风、隔离、定期消毒,对皮损创面局部应用生理盐水湿敷,眼、口、鼻及外阴黏膜特别予以定期冲洗,以减少感染及防止粘连,同时注意防止压疮的发生。患者皮疹好转,一般情况改善,血常规、CRP、PCT以及肝功等指标恢复正常出院。

临床在用药前应仔细询问药敏史,避免使用已知过敏药物或结构类似药物,采取安全的给药途径。及时发现药物不良反应的早期症状,如突然出现不明原因的瘙痒、红斑、发热等,第一时间停用一切可疑致敏药物,密切观察病情变化,并对已出现的症状做妥善处理。除上述常规治疗外,有报道称丙种球蛋白联合甲强龙治疗重症药疹可有效缩短治愈时间^[5],因环孢素、环磷酰胺具有免疫抑制和抗凋亡作用,也用于治疗Stevens-Johnson综合征^[6]。血浆置换可以迅速清除体内的免疫复合物、炎症介质及药物毒素,有文献认为其甚至可以替代传统的糖皮质激素或免疫抑制剂的治疗^[7],对糖皮质激素及免疫抑制剂疗效不佳和应用受限的重症药疹,血浆置换是一种有益补充,甚至有其他疗法不可比拟的优势^[8]。对于重症药疹及早期的识别诊断,积极的治疗,多样化的方案选择,在改善预后、预防和减少并发症及后遗症有着重要意义。

参考文献

- 1 国家药品标准(化学药品地标升国标第三册),2002:53.
- 2 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局发布2010年药品不良反应报告. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0051/60952.html>.
- 3 张学军主编. 皮肤性病学. 7版. 北京:人民卫生出版社,2008:120-126.
- 4 Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol, 1993, 129(23):92-96.
- 5 谭张龙. 丙种球蛋白治疗重症药疹的疗效分析. 中国医药导刊, 2011, 13(1):59-60.
- 6 万宏程, 陈凯. 多形红斑、Stevens-Johnson综合征及中毒性表皮坏死松解症的发病机制和治疗. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2011, 10(6):401-403.
- 7 李铁男, 孙晓杰, 王珍. 血浆置换疗法在重症皮肤病治疗方面的应用. 实用皮肤病学杂志, 2011, 4(1):2-4.
- 8 李铁男, 孙晓杰, 陈晴, 等. 血浆置换疗法治疗重症大疱性皮肤病及药疹47例疗效观察. 中华皮肤科杂志, 2012, 43(8):565-567.

(收稿日期: 2012-12-24)

(本文编辑: 孙荣华)