

# 1例卡马西平致中毒性表皮坏死松解症病例报道及文献分析

陈霞<sup>1\*</sup>, 谭兵<sup>2#</sup> (1.重庆市涪陵中心医院, 重庆 408099; 2.重庆丰都县人民医院, 重庆 408200)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)04-0360-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.04.24

**摘要** 目的:探讨卡马西平致中毒性表皮坏死松解症(TEN)的临床特征、相关因素及防治对策。方法:对1例卡马西平致TEN进行报道,并结合检索到的相关文献进行文献分析。结果:该例老年女性患者因“带状疱疹后遗症”服用卡马西平,在疼痛症状无好转的情况下自行加量,因此导致TEN,治疗27 d后痊愈出院。检索到的54例相关病例分析结果表明,卡马西平所致TEN有一定潜伏期,多出现在服药后2~14 d;其临床主要表现为由轻到重的皮损,多以颜面部首发并在1~2 d内迅速发展至全身,融合成片并形成大疱;该不良反应死亡率为9.3%,痊愈率74.1%;该不良反应与患者的过敏史及用药依从性有一定的相关性。结论:临床应重视和警惕卡马西平所致的TEN,临床药师应加强对服用卡马西平患者的用药教育。

**关键词** 中毒性表皮坏死松解症;卡马西平;病例报道;文献分析

## Case Report and Literature Analysis of 1 Case of Toxic Epidermal Necrosis Caused by Carbamazepine

CHEN Xia<sup>1</sup>, TAN Bing<sup>2</sup> (1.Chongqing Fuling Central Hospital, Chongqing 408099, China; 2.Chongqing Fengdu County People's Hospital, Chongqing 408200, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate clinical characteristics, related factors and countermeasures of carbamazepine induced toxic epidermolysis bullosa (TEN). METHODS: A case of carbamazepine induced TEN was reported, and analyzed on the basis of literatures retrieval. RESULTS: The elderly woman with herpes zoster sequela received carbamazepine, and added the quantity of drugs when the symptom of pain hadn't been improved. Finally, the patient suffered from TEN. The patient was discharged from the hospital after 27 days of treatment. The analysis results of 54 cases showed that TEN caused by carbamazepine had a certain incubation period and generally appeared within 2-14 days after medication. The clinical manifestation mainly were light to heavy skin lesions, starting from face and extending to the whole body within 1-2 d, merging into the stretch shape and forming bleb. The mortality of ADR was 9.3%, and recovery rate was 74.1%. The adverse drug reaction was correlated with allergy history and medication compliance. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to carbamazepine-induced TEN; clinical pharmacists should strengthen medication education of patients taking carbamazepine.

**KEYWORDS** Toxic epidermolysis bullosa; Carbamazepine; Case reports; Literature analysis

当血浆中催乳素水平升高时,可使下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱,导致排卵障碍或黄体功能不全,继而引起女性患者月经不调,甚至闭经,有部分患者出现溢乳,上述这些影响也与剂量有关,一般出现在2 mg/d以上<sup>[1]</sup>。处理上一般需减量或换用其他抗精神病药物。而在利培酮致代谢和营养障碍方面,如体重增加、高脂血症等,虽较为少见但也应引起临床重视,提醒使用利培酮的患者应注意控制饮食和适当运动。

综上所述,利培酮应用过程中ADR时有发生,且其ADR累及器官/系统广泛,临床表现多样,同时其ADR的发生与多种因素有关。因此,在临床应用过程中应严格掌握其用药指征,规范、合理、个体化用药,尽量减少联合用药,同时重视ADR相关的各个因素,密切监测患者用药情况,特别是在用药2周内应定期监测患者肝功能、血常规及心电图等,发现问题及时处理,以避免或减少ADR的发生,保障患者用药安全。

### 参考文献

[1] 《保健医苑》编辑部.精神疾病在我国疾病总负担中居首位[J].保健医苑,2007(1):54.

- [2] 朱丽莎,杨思芸,屈马静.153例药品不良反应报告的分析[J].重庆医学,2012,41(7):707.
- [3] 樊学敏,张友慧.利培酮致不良反应101例分析[J].医药导报,2004,23(8):603.
- [4] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:282.
- [5] 喻东山,高振忠.精神科合理用药手册[M].南京:江苏科技出版社,2005:104-105.
- [6] 江开达.精神药理学[M].北京:人民卫生出版社,2007:313,331.
- [7] 杨甫德,李娟,陈松,等.抗精神病药物临床应用评价[J].中国医院用药评价与分析,2008,8(4):250.
- [8] 党连荣.精神病患者伴发肠梗阻的发病机制及影像学评价[J].四川精神卫生,2012,25(2):2.
- [9] 孙振晓,于相芬,孙波.利培酮致迟发性肌张力障碍1例[J].中国执业药师,2011,8(10):135.
- [10] 丁杰锋.高催乳素血症诊断研究进展[J].医学研究杂志,2007,36(7):106.
- [11] 杨颺.利培酮治疗40例精神分裂症的回溯性临床分析[J].中国实用医药,2011,6(8):195.

(收稿日期:2013-05-31 修回日期:2013-11-28)

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:023-72220811。E-mail:26068486@qq.com

# 通信作者:主管药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:023-70738273。E-mail:tanbingtb@163.com

中毒性表皮坏死松解症(Toxic epidermal necrolysis, TEN)又称Lyell综合征,是药疹中最严重的类型<sup>[1]</sup>,如抢救不及时,常因继发感染进而并发多器官功能衰竭而死亡,死亡率约25%~30%<sup>[2-3]</sup>。引起此类药疹常见的药物有磺胺类药物、非甾体抗炎药、巴比妥类药物、别嘌醇、卡马西平,其中最常见为磺胺类药物和卡马西平。笔者长期从事临床药理学工作,参与临床查房,并及时发现、收集和上报药品不良反应(ADR)。此次发现1例卡马西平致TEN病例,患者病情严重,为引起医务工作者重视,现就该病例进行报道,并结合文献进行分析。

## 1 资料与方法

就我院烧伤科收治的卡马西平致TEN 1例进行报道;并以“卡马西平”“致”“表皮坏死松解症”为主题词检索中国知网(CHKD)期刊全文数据库和万方数据资源系统中中文数据库中1994—2012年有关卡马西平致TEN的文献报道,查阅全文,就患者的性别和年龄、用药情况、过敏史、ADR发生时间、ADR临床表现、ADR治疗及预后情况等方面进行统计和分析。

## 2 结果

### 2.1 病例情况

患者女性,72岁,2013年5月21—25日因“带状疱疹后遗症”服用卡马西平(某公司生产,批号:1011271,规格:每片0.1g)0.1g,每日3次,自觉疼痛症状无好转,5月26日加量至0.2g,每日3次,服用致5月28日出现发热、头晕并呕吐2次,6月1日患者开始出现全身多部位皮疹,以颜面部和胸背部为主,皮疹呈圆形、类圆形,伴高热,最高体温达40℃。6月1—3日患者在外院治疗无好转,皮疹加重,6月4日其至我院皮肤科就诊。入院时体格检查示:体温:38.8℃,心率:80次/分,血压:115/64 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),呼吸:20次/分。患者表情痛苦,全身泛发圆形、类圆形红斑,大部分融合成片,有大量大疱形成,似一薄膜盖于表面,易擦破,创面呈牛肉样红色,有少量渗液;眼睑明显肿胀,睁眼困难,有较多分泌物,结膜充血明显,且眼部充血水肿,疼痛明显;口腔黏膜和唇周多处溃疡,有糜烂,吞咽困难。棘层细胞松解征检查示:尼氏征(+).入院后完善各项检查,其中肝、肾功能及电解质检查无明显异常。血常规检查示:中性粒细胞为89.2%,余未见明显异常。结合患者病史特点及各项相关检查考虑诊断为:卡马西平致TEN。由于皮疹较重,转入我院烧伤科治疗。予以心电监护、吸氧、碘伏外涂换药,并以红外线照射保持创面干燥;甲泼尼松龙120 mg/d静脉滴注抗炎,奥美拉唑40 mg/d静脉滴注保护胃黏膜;另予以脂肪乳及氨基酸等营养支持,维持电解质平衡及内环境稳定。6d后,患者生命体征平稳,口腔黏膜溃疡及糜烂较前好转,背部皮肤部分干燥结痂,双下肢皮疹颜色较前变淡,四肢无新发水疱,遂继续上述治疗,并加强口腔及尿道、皮肤褶皱处的护理。住院27d后,患者痊愈出院。追问患者药物过敏史,自诉曾有复方新诺明(复方磺胺甲恶唑)引起皮疹史。

### 2.2 文献检索及统计结果

共检索到卡马西平致TEN的文献42篇,剔除资料不全的病例,最终获得54例病例。

2.2.1 患者性别和年龄分布 54例卡马西平致TEN病例中,

男性26例(占48.1%),女性28例(占51.9%),两者相差不大;60岁以上的老年人最多,有27例(占50.0%)。患者性别和年龄分布见表1。

表1 患者性别和年龄分布(例)

Tab 1 Distribution of patient's sex and age (case)

年龄,岁	男性	女性	小计	构成比,%
≤20	7	6	13	24.1
21~30	2	2	4	7.4
31~40	1	1	2	3.7
41~50	1	2	3	5.6
51~60	2	3	5	9.3
≥61	13	14	27	50.0
合计	26	28	54	100.0

2.2.2 用药情况 54例卡马西平致TEN病例中,有卡马西平用药史,停药一段时间后因各种原因自行服用者9例,占16.7%;在自行加大服用剂量之后发病的17例,占31.5%。

2.2.3 过敏史 54例卡马西平致TEN病例中,有过敏史者29例,占53.7%,其中8例在服药过程中有轻度皮疹的过敏史。

2.2.4 ADR发生时间 54例卡马西平致TEN病例中,83.3%的患者ADR在服药2~14d内发生,可见卡马西平致TEN有一定的潜伏期。ADR发生时间分布见表2。

表2 ADR发生时间分布

Tab 2 Distribution of occurrence time of ADR

发生时间	例数	构成比,%
≤2 d	2	3.7
>2 d~14 d	45	83.3
>14 d~1月	5	9.3
>1月	2	3.7

2.2.5 ADR临床表现 卡马西平致TEN的皮损多由轻到重,起初表现为一般局部皮疹,多以颜面部首发并在1~2d内迅速发展至全身,融合成大小不等的片状并形成大疱,触痛明显。且患者起病均有类似的特征性的先驱症状:头晕、乏力、不规则发热(最高体温在38.8~40℃)及偶尔有喉咙或黏膜疼痛。

2.2.6 ADR治疗及预后 54例卡马西平致TEN病例中,40例经停药及对症处理后痊愈,病程5~35d,多数患者在30d内能够痊愈;5例死亡,死亡时间为用药后3~5d,均死于多器官功能衰竭;余9例预后不详。患者预后情况见表3。

表3 患者预后情况(例)

Tab 3 Prognosis of patients with TEN (case)

预后	病程				合计	构成比,%
	≤5 d	>5~20 d	>20~30 d	>30~35 d		
死亡	5	0	0	0	5	9.3
痊愈	0	7	25	8	40	74.1
不详	2	6	1	0	9	16.6

## 3 讨论

### 3.1 卡马西平致TEN与患者性别和年龄

由表1可知,卡马西平致TEN的性别分布无显著差异。同时,该ADR在各个年龄段均可发生,其中≤20岁及≥61岁年龄段人群(笔者此次报告的1例患者也为老年女性)为该ADR的多发人群,分别占24.1%和50.0%,可能与其自身免疫力低、各器官发育还不成熟或已衰退等因素有关。因此,这两类人

群在应用卡马西平时应特别注意监护。

### 3.2 卡马西平致TEN与患者用药依从性

文献分析结果表明,患者凭既往经验自行服用药物、自行增加服用剂量均是诱发TEN的危险因素。笔者此次报告的1例患者也是在自行加大服用剂量后出现的ADR。因此,对于需要使用卡马西平的患者,医师应严格控制其处方量,告知患者详细的用法,告诫患者服药后出现皮肤瘙痒、发热等症状时应予以停药观察,如有加重趋势应及时就诊。

### 3.3 卡马西平致TEN与患者过敏史

文献分析结果表明,超过一半的患者曾有过敏史;其中部分患者服药过程中曾出现轻度皮疹,但未曾引起重视而继续服用。而笔者此次报告的1例患者曾有磺胺类药物过敏史,而且在出现皮疹后未停药,导致皮损加重,发展至TEN。这提示既往有过敏史与TEN的发生有一定的相关性,详细了解患者的过敏史对避免TEN的发生至关重要。

对华裔患者的研究<sup>[4]</sup>发现,TEN的发生风险与患者体内携带人白细胞抗原HLA-B\*1502等位基因之间存在很强的相关性,HLA-B\*1502等位基因是HLA-B基因的遗传性等位基因变异体,其主要存在于祖籍亚洲地区的患者人群中,携带该等位基因的患者服用卡马西平后产生高浓度的活性代谢物,由此可能出现严重皮肤损害<sup>[5]</sup>。因此,用药前应详细询问患者的过敏史,尽量避免给曾有卡马西平过敏史的患者使用该药,且对于有其他药物过敏史者慎用该药,并加强患者教育,告知其如何自行监测ADR及应对措施,具备条件时在开始卡马西平治疗前可对遗传风险人群患者进行HLA-B\*1502基因筛查,此等位基因阳性患者不得使用卡马西平治疗,除非明确显示治疗效益大于风险<sup>[6]</sup>。

### 3.4 卡马西平致TEN的潜伏期

由表2可知,卡马西平致TEN的潜伏期较发生一般皮疹更长,与文献报道一致<sup>[7]</sup>,分析可能与卡马西平吸收特点有关<sup>[8]</sup>。而潜伏期越长,卡马西平在体内的中间代谢产物蓄积就越多,引发免疫反应的免疫原就越多,越易发展成TEN。笔者此次报告的1例患者在服药的第6天开始增加药量,第12天出现皮疹。提示对于潜伏期长的药疹患者尤须警惕其发展成为TEN的可能性。

### 3.5 卡马西平致TEN的发病特点

与文献报道结果相似,笔者此次报告的1例患者起初皮疹主要集中在颜面部和胸背部,在2d时间内发展至全身,并融合成片,形成大量大疱。且患者在起病时出现发热、头晕等先驱症状。卡马西平致TEN以眼结膜、唇黏膜、口腔黏膜、外生殖器及肛周等皮肤和黏膜损害较重,易出现破溃和糜烂,处理不当,容易导致严重感染并发多器官功能衰竭。

### 3.6 卡马西平致TEN的处理

TEN发病急,进展快,多数患者可能并发多器官功能衰

竭,病情凶险,在发病初期予以积极治疗有利于病情控制。随着TEN病例的增多,治疗水平也得到提高,现临床多早期联合大剂量丙种球蛋白和糖皮质激素治疗<sup>[9]</sup>,同时予以隔离、预防感染、维持内环境平衡、加强皮肤黏膜护理等综合措施,其预后一般较好。此次笔者报告的1例患者在收治入院后立即予以皮肤黏膜护理、保持创面干燥、预防感染、糖皮质激素抗炎、营养支持等综合治疗,在住院治疗27d后痊愈出院。

综上所述,临床应用卡马西平需要医、药、护、患各方的充分沟通和配合。首先,医师应该严格掌握卡马西平的用药指征,仔细询问患者的过敏史及既往用药史,根据药品说明书或者相关指南开具处方和医嘱;药师应严格审方,对超常规剂量处方应注意与医师进行沟通,合格处方在调配完应对患者进行特别的用药交代,如“应该如何使用”“用多久”“无效怎么办”,强调不得随意增减药量,使其明确服药后需要引起重视的异常症状和就诊时机等,利于ADR的预防和早期发现;在院患者应尽量予以单剂量给药,并对服用该药的患者进行重点监测,避免将药物交与患者自行服用。

### 参考文献

- [1] 张学军,何春涤,陆洪光.皮肤性病学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:123.
- [2] Odom RB, Jams WD, Berger TG, et al. *Andrews' diseases of the skin clinical dermatology*[C].9th ed.Harcourt Asia:Saunders,2001:138.
- [3] 杨国亮,王侠生.现代皮肤病学[M].上海:上海医科大学出版社,1996:424-432.
- [4] 陈泽莲,徐珽,吴逢波,等.卡马西平不良反应的临床特征及相关因素分析[J].中国药房,2007,18(11):864.
- [5] 李激扬,丁彦.卡马西平片致重症多形性红斑型药疹1例[J].中国药物警戒,2010,7(4):250.
- [6] 卫生部合理用药专家委员会.中国药师医师临床用药指南[M].重庆:重庆出版社,2009:1131.
- [7] 韦玉华,梁忠伟.卡马西平致重症药疹的临床分析[J].华北煤炭医学院学报,2010,12(2):189.
- [8] Alexishvili MM, Rukhadze MD, Okujava VM. Simultaneous determination of carbamazepine and carbamazepine 10, 11-epoxide by using microcolumn HPLC: study of pharmacokinetics of carbamazepine in a volunteer[J]. *Biomed Chromatogr*, 1997,11(1):36.
- [9] 杨永生,徐金华,李锋,等.静脉注射丙种球蛋白和糖皮质激素治疗重症大疱性药疹65例[J].中华皮肤科杂志,2009,42(5):330.

(收稿日期:2013-08-15 修回日期:2013-11-24)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅