

头孢哌酮钠舒巴坦钠致 Stevens Johnson 综合征及凝血功能异常 1 例

田宇辰 牟志向 何金选 关天俊 陈兰

厦门大学附属中山医院肾内科,福建厦门 361000

关键词 Stevens Johnson 综合征;凝血功能异常;头孢哌酮钠舒巴坦钠

中图分类号 R259 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240325

Stevens Johnson 综合征(Stevens Johnson syndrome, SJS)和中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)是严重的、危及生命的,主要由药物引起累及皮肤和黏膜(眼、口腔及生殖器等)的迟发型过敏反应。皮肤受累 < 10% 为 SJS,皮肤受累 > 30% 为 TEN,皮肤受累在 10% ~ 30% 之间为 SJS/TEN^[1],多种抗生素均有发生此类过敏反应的风险。头孢哌酮是具有广谱抗菌活性及渗透入细菌细胞膜能力的第三代头孢霉素,对肠杆菌科细菌,铜绿假单胞菌和其他非葡萄糖发酵的革兰氏阴性杆菌及一般厌氧菌均具有活性,与舒巴坦合用可显著增强头孢哌酮的抗菌强度^[2]。头孢哌酮舒巴坦钠(舒普深)被认为可降低维生素 K 依赖因子 II、VII、IX 和 X 的合成^[3],引起凝血功能的异常。本文现报道 1 例舒普深治疗后出现 SJS 及凝血异常的病例。

患者男,60 岁,2020 年 10 月 16 日因“发热 9 d”就诊于厦门大学附属中山医院。患者诉 9 d 前着凉后出现发热,体温 38℃ 左右,伴畏冷、寒战,无咽痛、流涕,无咳嗽、咳痰,无胸闷、气促,无腹痛、腹泻,无头晕、头痛,无皮下出血及其他活动性出血症状,在当地诊所予皮下针剂及口服药物(具体不详)治疗后,体温降至 37.3℃,10 月 8 日再次出现发热,体温及症状同前,遂就诊外院,查血常规白细胞计数 $11 \times 10^9/L$,血红蛋白 77 g/L, C-反应蛋白(CRP) 256.92 mg/L,降钙素原(PCT) 2.55 ng/mL,红细胞沉降率 150 mm/h。肺部 CT 示:双肺下叶及左肺上叶舌段斑片状阴影,考虑炎症。外院予“头孢替安”抗感染、营养支持、纠正贫血、控制血压、血液透析等治疗,患者仍有间断发热,为进一步诊治,转至我院。

既往史:高血压病史 10 余年,未规律诊治及监测血压,收缩压最高至 190 mmHg,目前口服硝苯地平片 10 mg, 1 次/d、美托洛尔缓释片 47.5 mg, 1 次/d 以控制血压。2017 年因“气促半个月”住院,查血红蛋白 63 g/L,血肌酐 1540.9 $\mu\text{mol/L}$ 、二氧化碳 11.8 mmol/L、钾 6.15 mmol/L,遂行急诊血液透析,后考虑慢性肾脏病 5 期(高血压性肾病),完善肾脏彩超提示右肾长径 6.7 cm,右肾厚径 3.6 cm,左肾长径 8.6 cm,左肾厚径 3.5 cm,肾功能恢复困难行规律血液透析(每周 3 次)。2018 年行左前臂动静脉内瘘成形术。否认糖尿病史、否认肝炎、肺结核等传染病史,否认外伤、输血、

中毒史;否认药物、食物过敏史。

入院体格检查:T 37.4℃,P 84 次/min,R 20 次/min,BP 113/77 mmHg;神志清楚,慢性肾病面容,全身皮肤黏膜无皮下出血,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,无心包摩擦音,腹稍膨隆,无压痛、反跳痛,腹部叩诊鼓音,肝脾肋下未触及,双侧阴囊肿胀,左前臂动静脉内瘘处可触及震颤、闻及血管杂音,双下肢无水肿。

辅助检查:2020 年 10 月 8 日(外院)白细胞计数 $11 \times 10^9/L$,血红蛋白 77 g/L,CRP 256.92 mg/L,PCT 2.55 ng/mL,红细胞沉降率 150 mm/h,尿素 26.8 mmol/L,血肌酐 1005.7 $\mu\text{mol/L}$ 。肺部 CT 示:双肺下叶及左肺上叶舌段斑片状阴影,考虑炎症。2020 年 10 月 16 日(我院)血常规白细胞计数 $8.8 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 71.6%,血红蛋白 75 g/L,CRP 225.41 mg/L,PCT 2.29 ng/mL,尿素 13.52 mmol/L,血肌酐 633.2 $\mu\text{mol/L}$,凝血酶原时间 13.1 s,国际标准化比值 1.20,活化部分凝血活酶时间 38.2 s,肺部 CT 示:①双肺未见明显异常;②双侧胸腔积液;③右侧肾上腺占位性病变(与 2017 年 CT 比较,肿块未见明显变化,直径均为 8 cm 左右,且右肾上腺边界清楚,无炎性浸润,完善腹部增强 CT 及肾上腺磁共振,考虑畸胎瘤的可能性较大)。

治疗经过:患者 2020 年 10 月 8 日外院肺部 CT 示双肺炎症,血象、CRP、PCT 较高,经头孢替安抗感染治疗后,10 月 16 日入我院时复查双肺 CT 未见明显异常,血象、CRP、PCT 较前下降,考虑患者抗感染治疗有效。入院后继续应用针对革兰氏阴性杆菌的“头孢噻肟 2.0 g, 2 次/d”抗感染治疗,抗生素治疗 3 d 后患者仍反复发热,最高 38.6℃,考虑头孢噻肟效果有限,改为头孢哌酮钠舒巴坦钠(舒普深) 1.5 g, 2 次/d,应用舒普深满 72 h 后未再有发热,复查血象、CRP 等指标较前下降,考虑抗感染治疗有效,复查白细胞计数 $5.12 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 57.2%,血红蛋白 64 g/L,CRP 36.34 mg/L,PCT 1.66 ng/mL,继续使用至连续 3 d 未发热后于 11 月 5 日停用。患者中度贫血,无消化道出血、透析堵管等血液丢失情况,血 κ/λ 比率正常,无骨痛,骨穿未见异常,暂不考虑贫血因胃肠道出血及血液病所致,完善血清铁

4.7 $\mu\text{mol/L}$,总铁结合力 26.2 $\mu\text{mol/L}$,转铁蛋白饱和度 17.94%,铁蛋白 1278.0 ng/mL,考虑肾性贫血,皮下注射人促红素注射液治疗效果欠佳,11月4日开始口服罗沙司他(120 mg,每周3次)治疗。

入院第7天,使用舒普深后第4天(10月23日),患者开始出现轻度皮肤瘙痒,未予特殊处理。入院第20天(11月5日),诉皮肤瘙痒加重,面部皮肤充血、脱屑。入院第22天出现口腔溃疡,舌头破溃,予氯雷他定 10 mg 抗过敏、止痒治疗。入院第24天症状无明显改善,怀疑为药物过敏,复用药后停用罗沙司他。入院第28天,出现口唇脱皮、破溃,喉咙疼痛,双眼结膜充血、畏光流泪,予甲泼尼龙20 mg 静脉滴注抑制过敏反应。入院第29天,皮肤瘙痒、脱屑、口唇脱皮、破溃、喉咙疼痛、结膜充血、畏光流泪症状较前缓解,予复方甘草酸苷片 2片,3次/d 控制瘙痒症状,口唇部使用纱布浸湿康复新液湿敷,每次 15~20 min,3次/d,补充蛋白促进皮疹及创面修复。口腔有黄脓点、白斑,予康复新液、利多卡因加盐水漱口。复查凝血回报危急值:凝血酶原时间 93.4 s,国际标准化比值 8.47,活化部分凝血活酶时间 98.3 s,患者入院凝血功能未见明显异常,全身未见出血点,近日无出血症状,再次急查凝血酶原时间 100.2 s,国际标准化比值 9.52,活化部分凝血活酶时间 96.0 s,血小板计数 $243 \times 10^9/L$ 。紧急予维生素 K1 10 mg 泵推、输注新鲜冰冻血浆纠正凝血功能异常(第2天复查凝血恢复正常,凝血酶原时间 13.3 s、国际标准化比值 1.21、活化部分凝血活酶时间 34.9 s)。重新复用药史及各类药物不良反应,舒普深副作用之一为 SJS(皮肤—黏膜—眼综合征),符合患者目前症状,考虑舒普深致不良反应可能性大。补充诊断:SJS(皮肤—黏膜—眼综合征)。加用人静脉免疫球蛋白 10 g,1次/d 增强免疫力,予左氧氟沙星眼水 4次/d,妥布霉素地塞米松眼膏,每晚 1次,改善结膜充血症状。

入院第30天患者过敏症状好转,改静脉激素为口服甲泼尼龙(12 mg,1次/d)。入院第33天过敏症状已控制,皮肤偶见脱屑,新生皮肤表面完整,停用地塞米松眼膏、氯雷他定,复查白细胞计数 $12.86 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 44.3%,CRP 14.12 mg/L,PCT 1.41 ng/mL,凝血酶原时间 12.6 s、国际标准化比值 1.10、活化部分凝血活酶时间 34.5 s,除白细胞外其他炎症指标均较前下降,患者住院期间因贫血难纠正行骨髓穿刺未见骨髓象异常增生等血液病表现,故不排除白细胞升高为凝血异常引起高出血风险所致^[4,5],予继续观察。入院第35天复查白细胞计数 $8.86 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 42.5%,CRP 6.38 mg/L,PCT 1.24 ng/mL,凝血酶原时间 12.3 s、国际标准化比值 1.07,活化部分凝血活酶时间 30.9 s,未再发热,炎症指标下降,过敏症状也已控制,一般情况可,出院。

讨论 本例患者为中年男性,既往有高血压史,长期使用“硝苯地平、美托洛尔”控制血压,未出现不适,可排除这2个药物引起的不良反应。考虑到初次使用罗沙司他,可能与不良反应有关,随即停用,但停用后症状仍无改善,甚至有进

展趋势,查阅相关文献罗沙司他不良反应并无上述症状,而主要表现为高血压、外周水肿、高钾血症、肺炎、恶心、腹泻、失眠症、癫痫发作、头痛等^[6]。再次复用药史,怀疑头孢哌酮舒巴坦钠引起不良反应可能性大,患者入院时无相关症状且凝血功能无明显异常,使用头孢哌酮舒巴坦钠后第4天即出现轻微皮肤瘙痒,后逐渐出现皮肤潮红、脱屑,口腔溃疡黏膜溃烂,结膜充血、双眼畏光,凝血异常,停用头孢哌酮舒巴坦钠并予糖皮质激素、人免疫球蛋白、维生素 K 治疗后皮肤、黏膜逐渐愈合,凝血功能恢复正常。初步判定为注射用头孢哌酮舒巴坦钠引起 SJS 所致。

SJS 的发病率估计为每 100 万人中有 2 例^[7],死亡率高达 20%~30%^[1],不良反应包括肝炎,胃肠功能紊乱,肾功能不全,肺炎,败血症等^[8],SJS 前驱期为“流感样”(不适,发烧,厌食)表现,早期症状为咳嗽、喉咙痛,皮肤和黏膜(口腔、生殖器)起水泡、破溃、剥脱,眼睛常感干燥、畏光,随着皮肤的愈合,皮肤颜色会变深或变浅,指甲可能脱落再生,视力下降,口腔结痂、干燥^[9-11]。大多数幸存者有严重的后遗症,通常是皮肤、眼睛和心理方面的后遗症,会对生活质量产生长期影响^[12]。若同时合并凝血功能障碍会进一步提高死亡率。

一项为期 10 年的回顾性研究发现,最常见引起 SJS 的药物是抗生素,抗惊厥药和非甾体类抗炎药^[13]。头孢哌酮舒巴坦钠有时会出现致命的不良反应,包括过敏样反应、过敏性休克、呼吸困难等,且长期大剂量使用可能导致患者维生素 K 依赖性凝血功能障碍,有严重疾病(如胃肠道功能障碍和肾衰竭)的患者更易出血^[3,14]。关于头孢哌酮舒巴坦钠同时引起 SJS 及凝血功能障碍的报道极为罕见。

84% 的舒巴坦和 25% 的头孢哌酮经肾排泄,本例患者慢性肾脏病 5 期,长期接受维持性血液透析,无残余肾功能,考虑发生药物不良反应的原因为肾功能不全影响药物代谢^[15]。由于头孢哌酮舒巴坦钠可经过血液透析清除^[16],但本例中患者合并了严重凝血功能异常,行血液透析存在巨大风险。建议对血液透析的患者,可预防性使用维生素 K 或者选用对凝血功能影响较小的抗菌药物。

参考文献

- 1 Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Current perspectives on stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018, 54(1):147-176.
- 2 Liu JW, Chen YH, Lee WS, et al. Randomized noninferiority trial of cefoperazone-sulbactam versus cefepime in the treatment of hospital-acquired and healthcare-associated pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(8):e00023-19.
- 3 Hu HR. Fatal vitamin K-dependent coagulopathy associated with cefoperazone/sulbactam; a case report [J]. Drug Saf Case Rep, 2019, 6(1):6.
- 4 Zhou W, Wang T, Zhu LJ, et al. Peripheral leukocyte count and risk of bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation taking dabigatran; a real-world study [J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(18):

- 2150-2156.
- 5 刘开祥,吴岚. 脑出血急性期外周血白细胞升高与其预后关系的探讨 [J]. 华夏医学,2000,(3):259-260.
 - 6 郑丽,刘明,孙雪林. 罗沙司他致不良反应的文献分析 [J]. 中国药房,2022,33(20):2519-2523.
 - 7 Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs [J]. *Lancet*,2017,390(10106):1996-2011.
 - 8 Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, et al. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients--Treatment and outcome [J]. *Allergol Int*, 2016, 65(1):74-81.
 - 9 Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome [J]. *Orphanet J Rare Dis*,2010,5:39.
 - 10 Ergen EN, Hughey LC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. *JAMA Dermatol*,2017,153(12):1344.
 - 11 Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures [J]. *Adv Ther*,2017,34(6):1235-1244.
 - 12 Ingen-Housz-Oro S, Alves A, Colin A, et al. Health-related quality of life and long-term sequelae in survivors of epidermal necrolysis: an observational study of 57 patients [J]. *Br J Dermatol*,2020,182(4):916-926.
 - 13 Carrasquillo OY, Santiago-Vazquez M, Cardona R, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective descriptive study [J]. *Int J Dermatol*,2019,58(11):1293-1299.
 - 14 兰媛媛,路晓钦. β -内酰胺酶抑制剂复合制剂4917例不良反应报告分析 [J]. 中国新药与临床杂志,2015,34(7):564-568.
 - 15 彭莉,潘春勤,王莉,等. 尿毒症血液透析患者血清脂蛋白相关磷脂酶A2、转录因子 κ B水平与脂代谢相关 [J]. 内科急危重症杂志,2023,29(4):324-325,336.
 - 16 金仁华,沈骁,孙加奎,等. 脓毒症急性肾损伤的肾脏替代治疗 [J]. 内科急危重症杂志,2022,28(5):404-408.

(2022-08-31 收稿 2024-02-06 修回)

(上接第283页)

- 3 Sinan ÜY, Sansoy V. Ailevi hiperkolesterolemi; epidemiyoloji genetik tani ve tarama familial hypercholesterolemia; epidemiology genetics diagnosis and screening [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*,2014,2:1-9.
- 4 Tavori H, Rashid S, Fazio S. On the function and homeostasis of PCSK9: reciprocal interaction with LDLR and additional lipid effects [J]. *Atherosclerosis*,2015,238(2):264-270.
- 5 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化及冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志,2018,46(2):99-103.
- 6 何艳屏. 儿童多发性结节性黄瘤病并家族性高胆固醇血症1例 [J]. 黑龙江医药,2020,33(1):203-205.
- 7 沈天舟,胡利娟,江龙. 儿童和青少年家族性高胆固醇血症的诊疗进展 [J]. 中国心血管杂志,2023,28(2):184-188.
- 8 Nemati MH, Astaneh B. Optimal management of familial hypercholesterolemia; treatment and management strategies [J]. *Vasc Health Risk Manag*,2010,6:1079-1088.
- 9 Al Montasir A, Sadik MH. Acute myocardial infarction in a 28 year man with familial hypercholesterolemia [J]. *Indian J Med Sci*,2012,66(3-4):78-81.
- 10 Hovingh GK, Kastelein JJ. Diagnosis and management of individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia; too late and too little [J]. *Circulation*,2016,134(10):710-712.
- 11 Auckle R, Su B, Li H, et al. Familial hypercholesterolemia in Chinese patients with premature ST-segment-elevation myocardial infarction; prevalence lipid management and 1-year follow-up [J]. *PLoS One*, 2017,12(10):e0186815.
- 12 Jetty V, Glueck CJ, Lee K, et al. Eligibility for alirocumab or evolocumab treatment in 1090 hypercholesterolemic patients referred to a regional cholesterol treatment center with LDL cholesterol ≥ 70 mg/dL despite maximal-tolerated LDL-cholesterol-lowering therapy [J]. *Vasc Health Risk Manag*,2017,13:247-253.
- 13 曹珊,周桂芝. IIb型家族性高胆固醇血症性黄瘤病一例 [J]. 中国麻风皮肤病杂志,2021,37(10):661-662.
- 14 Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017 [J]. *J Atheroscler Thromb*,2018,25(8):751-770.
- 15 杨恩普,刘曦,邓辉胜. 家族性高胆固醇血症的治疗研究现状及进展 [J]. 重庆医学,2023,52(8):1230-1235,1241.
- 16 王彩翌,崔渤莉,李田兰,等. 血浆置换抢救危重霍奇金淋巴瘤合并嗜血细胞综合征1例并文献复习 [J]. 内科急危重症杂志,2021,27(1):77-79.
- 17 Matzkies FK, Bahner U, Teschner M, et al. Efficiency of 1-year treatment with fluvastatin in hyperlipidemic patients with nephrotic syndrome [J]. *Am J Nephrol*,1999,19(4):492-494.
- 18 Olbricht CJ, Wanner C, Thiery J, et al. Simvastatin in nephrotic syndrome. Simvastatin in Nephrotic Syndrome Study Group [J]. *Kidney Int Suppl*,1999,71:S113-S116.
- 19 黄浩敏,蔡高军. 家族性高胆固醇血症药物治疗新进展 [J]. 心血管病学进展,2021,42(5):411-416.
- 20 Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia; new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society [J]. *Eur Heart J*,2014,35(32):2146-2157.
- 21 Moyle M, Tate B. Homozygous familial hypercholesterolemia presenting with cutaneous xanthomas; response to liver transplantation [J]. *Australas J Dermatol*,2004,45(4):226-228.

(2022-10-31 收稿 2024-01-27 修回)