

抗癫痫类药物致药物超敏反应综合征的文献分析

刘 毅

天津中医药大学第一附属医院 重症医学科, 天津 300380

摘要: **目的** 探讨抗癫痫类药物致药物超敏反应综合征的临床特点、原因及常见致敏药物, 为临床合理用药提供参考。**方法** 检索从建库至2016年6月中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊全文数据库(维普)和Pubmed数据库, 查阅公开发表的抗癫痫药引起的超敏反应综合征案例报告, 并进行统计和分析。**结果** 综合文献报道纳入38例患者, 其中中国人36例, 日本人1例, 法国人1例。致敏药物以苯巴比妥(36.84%)和卡马西平(39.47%)最常见。临床表现以发热、皮损为主。经治疗后35例好转, 3例死亡。**结论** 药物超敏反应综合征时有发生, 临床应用时应密切关注患者的变化, 以减少不良反应发生。

关键词: 抗癫痫类药物; 药物超敏反应综合征; 文献分析

中图分类号: R914

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)12-2064-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.044

Literature analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome caused by antiepileptic drugs

LIU Yi

Department of Critical Care Medicine, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300380, China

Abstract: Objective To investigate the clinical feature, reason and common sensitization drugs of drug-induced hypersensitivity syndrome caused by antiepileptic drugs, so as to provide reference for clinical rational drug use. **Methods** Reports of drug-induced hypersensitivity syndrome caused by antiepileptic drugs in China Journal Full-text Database (CNKI), Wanfang Database, Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), and Pubmed Database from database establishment to June 2016 were retrieved, and the literature involving cases were analyzed and discussed. **Results** A total of 38 cases from comprehensive literature reported were enrolled in, including 36 Chinese cases, 1 Japanese case and 1 French case. The most common sensitization drugs were phenobarbital (36.84%) and carbamazepine (39.47%). Major clinical manifestations were fever and skin lesions. After treatment, 35 cases improved, but three cases died. **Conclusion** Drug-induced hypersensitivity syndrome caused by antiepileptic drugs happens sometimes. In order to reduce the incidence of adverse reactions, clinical application should pay close attention to the change of the patients.

Key words: antiepileptic drugs; drug-induced hypersensitivity syndrome; literature analysis

药物超敏反应综合征又称伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药疹, 是一种具有发热、淋巴结肿大、皮疹、嗜酸粒细胞增多及内脏受累的严重药物不良反应。药物、病毒感染和遗传因素等均可引起药物超敏反应综合征。就药物方面而言, 抗癫痫药是主要危险因素。抗癫痫类药物根据作用机制分为钙离子通道调节剂(如苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪)、 γ -氨基丁酸调节剂(如丙戊酸钠、加巴喷丁)、兴奋性氨基酸释放的调节剂(如托吡酯)和兴奋性氨基

酸受体拮抗剂等。为探讨抗癫痫药所致的药物超敏反应综合征的临床特点和治疗情况, 检索近年来发表的相关案例报告, 对其临床表现及治疗转归进行了分析和归纳。

1 资料与方法

检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库(维普, VIP)和Pubmed数据库, 查阅公开发表的抗癫痫药引起的超敏反应综合征案例报告。发表时间均从建库至

收稿日期: 2016-06-15

作者简介: 刘 毅, 女 博士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合危重症。Tel: (022) 27986383 E-mail: liuyi790125@126.com

2016年6月。检索词为：超敏反应综合征(主题词)、drug-induced hypersensitivity syndrome (Mesh)。排除资料不全、重复发表文献、综述等二次文献，最终纳入21篇文献^[1-20]，共38例患者，全部为中文文献。

2 结果

2.1 一般资料

32例超敏反应综合征患者中，中国人36例，日本人1例，法国人1例。成人23例，其中男性13例，女性3例，7例不详；婴幼儿及儿童15例，性别不详。最大年龄73岁，最小年龄3个月。所有纳入病例既往均无过敏史，既往所有患者均有癫痫病史，另2例患有冠状动脉粥样硬化性心脏病、1例患有脑梗死。

2.2 致敏药物

致敏药物以苯巴比妥(36.84%)、卡马西平(39.47%)最常见，另外丙戊酸钠(13.16%)、拉莫三嗪(7.89%)、苯妥英钠(2.63%)也可导致药物超敏反应综合征，见表1。

表1 30例抗癫痫类药物导致的药物超敏反应综合征
Table 1 Drug-induced hypersensitivity syndrome (30 cases) caused by antiepileptic drugs

类别	n/例	比例/%
卡马西平	15	39.47
苯妥英钠	1	2.63
苯巴比妥	14	36.84
拉莫三嗪	3	7.89
丙戊酸钠	5	13.16

2.3 临床表现和实验室检查

临床表现以发热、皮损为主。2例报告了肝脾肿大。化验以肝功异常、血常规异常为主。丙氨酸氨基转移酶最高达2 270 U/L，天冬氨酸氨基转移酶最高达1 016 U/L，转氨酶大于正常上线10倍有6例。另有2例总胆红素明显升高，分别达98.7、63.6 μmol/L。白细胞总数明显增高14例，最高达 $24 \times 10^9/L$ ，嗜酸性粒细胞明显增高15例，6例百分数大于5%，最高达44.3%，绝对值最高达 $2.42 \times 10^9/L$ 。淋巴细胞明显增高6例，百分数最高53.7%，见表2。

表2 主要临床表现及实验室检查

Table 2 Major clinical manifestation and laboratory examination

分类	n/例	比例/%	主要表现
发热	37	97.36	多为中、高度发热
皮损	38	100.00	多为红色斑丘疹
肝功	18	47.37	多为肝酶增高
血液	23	60.52	嗜酸粒细胞增高15例，仅提白细胞总数增高9例
淋巴结	17	44.74	多为腋下、颈部等浅表淋巴结肿大

2.4 治疗和愈后

38例患者均用激素治疗。22例予甲泼尼龙治疗，3例予地塞米松治疗，3例予甲强龙联合强的松治疗，8例仅说使用皮质类固醇治疗，未具体说明种类。甲强龙初始剂量多为30、40、60、80 mg/d，后逐渐减量，地塞米松剂量多为5 mg/d。最后均改用口服药。4例使用免疫球蛋白冲击疗法，剂量分别为5、15、15 g/d及400 mg/(kg·d)。3例使用甲强龙联合丙种球蛋白，1例使用胆红素吸附疗法。此外，部分患者使用保肝药、免疫制剂及营养药对症治疗。经治疗后，35例患者病情好转，随诊显示情况良好。3例因多脏器功能衰竭死亡。

3 讨论

药物超敏反应综合征的发病机制尚未明确，有

研究认为可能是由T细胞介导的、伴有部分病毒激活的一种特殊超敏反应^[21]。本研究显示致敏药物最常见的依次是苯巴比妥、卡马西平、丙戊酸钠，与文献报道相符。临床表现以发热、红色斑丘疹为主，本研究纳入的所有患者均出现了皮损，而几乎所有人都出现了中高度发热(97.36%)，是否低热就可排除药物超敏反应综合征还需更多病例来证实。药物超敏反应综合征的内脏受累是区别于其他重症药疹的一个重要表现，其中最常见的是肝功能损伤。本研究纳入的患者中有2例患者最终也是由于肝功能恶化而死亡。

药物超敏反应综合征有很高的死亡风险。目前报告认为药物超敏反应综合征采用糖皮质激素的早期应用是有效的，但糖皮质激素有引起病毒扩散、

血糖升高、骨质疏松、消化道出血等风险,故其使用尚有争议。其他药物的疗效尚不明确,本研究有4例患者单纯应用免疫球蛋白治疗取得了较好的效果,由于尚缺乏大样本研究来比较二者在药物超敏反应综合征治疗中的有效程度,故临床医生需掌握其适应证、灵活使用。

综上所述,药物超敏反应综合征具有病情重、易反复和死亡率高的特点,易误诊和漏诊。由于对该病没有充分认识和引起足够重视,常导致治疗的延迟及滞后。而治疗力度不够或糖皮质激素减量过快易使病情反弹,甚至患者死亡。所以疗效不佳或病情反复的患者,应考虑药物超敏反应综合征的可能性。虽然皮疹是首发表现,但多脏器受累可以明显区分于其他重症药疹。早诊断,足量糖皮质激素、丙种球蛋白,注重多系统受累是治疗药物超敏反应综合征的关键。

参考文献

- [1] 易丽娜. 药物超敏反应综合征 1 例报道 [J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(12): 22-23.
- [2] 吴 军, 王鲁妮. 卡马西平致药物超敏反应综合征 1 例 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(2): 144-145.
- [3] 冯仁洋. 卡马西平致药物超敏反应综合征 1 例 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2011, 27(5): 365-366.
- [4] 肖 韦, 万 媛, 雷翠云. 1 例 DRESS 综合征患者的护理 [J]. 中国实用护理杂志, 2007, 23(12): 39-40.
- [5] 张优拉. 药物超敏综合征 3 例临床分析 [J]. 中国农村卫生事业管理, 2009, 29(12): 951.
- [6] 程书权, 胡金华. 苯妥英钠致药物超敏反应综合征 1 例报道及文献复习 [J]. 中国处方药, 2012(3): 20-23.
- [7] 丁 坤, 王永梅, 邹志强, 等. 药物超敏反应综合征一例 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(4): 1821-1822.
- [8] 张月敏, 施佳音, 赵 敏. 复方苯巴比妥致药物超敏反应综合征 1 例分析 [J]. 中国药房, 2011(24): 2265-2267.
- [9] 丁丹霞, 马 刚. 苯巴比妥致药物超敏反应综合征 1 例 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2012, 19(2): 98-100.
- [10] 张立新, 燕 丽, 马 琳. 苯巴比妥致婴儿药物超敏反应综合征一例 [J]. 中华皮肤科杂志, 2009, 42(9): 658.
- [11] 郭 虎, 郑 帼. 抗癫痫药物超敏反应综合征一例 [J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34(13): 76-77.
- [12] 穆维静, 任晓蕾, 张海英, 等. 拉莫三嗪致药物超敏反应综合征 1 例报告及文献分析 [J]. 中国新药杂志, 2014(1): 115-119.
- [13] 王傲雪, 张荣鑫, 高玉雪, 等. 抗癫痫药所致的药物超敏反应综合征 1 例报告 [C]. 第五次全国中西医结合变态反应学术会议论文集. 乌鲁木齐: 中国中西医结合学会变态反应专业委员会, 2011.
- [14] 张志颖. 儿童药物超敏反应综合征 5 例临床分析 [J]. 中国保健营养, 2013(8): 448-449.
- [15] 汤建萍, 树 叶, 韦 祝, 等. 儿童药物超敏综合征 [C]. 中华医学会第十二次全国皮肤性病学术会议论文集. 合肥: 中华医学会, 2006.
- [16] 舒 畅, 渠 涛, 贾 力, 等. 药物超敏反应综合征临床分析 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(30): 2366-2368.
- [17] 刘蕙宁, 孙秋子, 屠丽娜, 等. 1 例药物超敏反应综合征致红皮病高热患者的护理 [J]. 现代临床护理, 2015, 14(11): 76-78.
- [18] 毕云红. 小儿药物超敏综合征的临床治疗 [J]. 中国保健营养, 2015, 25(17): 249.
- [19] 支 娟, 贾 敏. 药物超敏反应综合征 1 例 [J]. 医学美学美容, 2015, 24(6): 736-737.
- [20] 刘 静, 张广富, 王 琳, 等. 抗癫痫药物致超敏反应综合征 1 例报道 [J]. 安徽医药, 2015(7): 1417-1418.
- [21] Gomułka K, Kuliczowska D, Cisło M, *et al.* Drug-induced hypersensitivity syndrome: a literature review and the case report [J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2011, 79(1): 52-56.