苯巴比妥致新生儿惊厥皮肤不良反应药学监护 1 例并文献复习

李燕慈[1,2]，刘建芳[2]，张艳萍[2]，王晓娇[3]，郑 侠[3*]，孟 瑶[1*]
（1. 首都医科大学附属北京儿童医院药学部，北京 100045；2. 山东省日照市人民医院药学部，山东日照 276800；
3. 首都医科大学附属北京儿童医院新生儿中心，北京 100045）

摘要：回顾性分析北京某儿童医院 1 例新生儿惊厥患儿临床资料。患儿为 1 个月 10 d 男婴，诊断缺氧缺血性脑病伴新生儿惊厥。入院即应用苯巴比妥 3 d，面部出现皮疹。入院 D7，患儿皮疹加重，考虑多形红斑，停用苯巴比妥，改予左乙拉西坦联合硝西泮，并予抗过敏治疗。入院 D11，患儿颜面、躯干仅有少许皮疹，较前好转。D17，患儿未见明显抽搐发作，躯干、四肢环形红斑不明显，予出院。该病例提示临床药师需关注苯巴比妥在新生儿中的应用情况，应根据临床表现、发病机制、预后，与医生讨论和调整治疗方案，避免或减少引发皮肤药物不良反应。

关键词：苯巴比妥；新生儿惊厥；皮肤不良反应；药学监护
中图分类号：R969.3；R722.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)02-0184-004
引用：李燕慈, 刘建芳, 张艳萍, 等. 苯巴比妥致新生儿惊厥皮肤不良反应药学监护1例并文献复习[J]. 世界临床药物, 2025, 46(2): 184-187. DOI：10.13683/j.wph.2025.02.011

Pharmacologic monitoring of cutaneous adverse reaction induced by phenobarbital in neonatal convulsions: a case report and literature review

LI Yanci[1,2], LIU Jianfang[2], ZHANG Yanping[2], WANG Xiaojiao[3], ZHENG Xia[3*], MENG Yao[1*]
(*1. Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China;*
2. Department of Pharmacy, People's Hospital of Rizhao, Rizhao 276800, Shandong Province, China;
3. Department of Neonatal Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

Key words: phenobarbital; neonatal convulsion; cutaneous adverse reaction; pharmaceutical care

新生儿惊厥是新生儿神经功能障碍中最常见的临床表现，患病率为 1‰ ～ 5‰[1]。新生儿期惊厥发生率远高于其后任何时期，且 80% 新生儿惊厥发生于出生后 1 周内。相关指南推荐苯巴比妥作为新生儿惊厥发作的一线治疗药物，其疗效确切、耐受性佳，无需根据胎龄调整剂量[2—3]。

药疹属于皮肤药物不良反应（cutaneous adverse drug reaction，cADR），是指药物进入人体后引发的皮肤黏膜炎症性皮损，多数药疹的发生与变态反应相关，包括免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）E 依赖的药物反应，以及人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）、T 淋巴细胞受体诱导的相关炎症等。伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药物反应（drug rash with eosinophilia and systemic symptom，DRESS）属于重症药疹[4]，引发 DRESS 的常见致敏药物包括抗癫痫药物（如卡马西平、苯巴比妥）、抗生素及解热镇痛药等[5]。抗癫痫药物可在儿童期引发过敏反应，其中芳香型抗癫痫药物是导致严重皮肤不良反应的主要原因[6]。本研究中，临床药师回顾性分析 1 例苯巴比妥致新生儿惊厥患儿皮肤不良反应的临床资料，探索药学监护过程，并复习相关文献。

收稿日期：2024-09-28；**修回日期：**2024-12-12
作者简介：李燕慈，主管药师，研究方向：小儿用药。
通信作者：郑侠，副主任医师，研究方向：新生儿重症、新生儿内科及小儿内科。
孟瑶，主管药师，研究方向：新生儿用药和小儿用药。

1 病历资料

患儿，男，1 个月 10 d，身长 55 cm，体质量 3.93 kg。患儿出生后无呼吸、反应差、四肢松软。入院前 40 d（出生复苏后），患儿出现阵发性吸吮样动作，伴下颌、四肢抖动，持续 10 s 左右缓解，予呋塞米利尿、甘露醇降颅压，苯巴比妥联合咪达唑仑镇静、止惊，后间断有肢体抖动，外部刺激时明显，伴肌张力高，病程中无发热、呕吐、腹泻、皮疹及咳嗽等。入院前 27 d，患儿呼吸较前好转，无呼吸支持，呼吸尚平稳，经皮氧饱和度维持稳定。为进一步治疗来北京某儿童医院就诊，以“缺氧缺血性脑病后遗症，新生儿惊厥，轻度贫血”收治入院。

2 诊治经过

2024 年 5 月 19 日患儿入院，严密监测生命体征，积极完善各项检查。予普通管饲喂养，根据耐受情况调整喂养方案。

入院当日，患儿抽搐发作，予苯巴比妥负荷量肌肉注射（一日 20 mg/kg），12 h 后予维持量苯巴比妥口服（一日 5 mg/kg），行腰椎穿刺，结果无明显异常。入院 D4，患儿面部出现皮疹，予百多邦、艾洛松涂皮疹。入院 D7，患儿皮疹加重，结合皮肤科会诊意见，考虑为苯巴比妥过敏可能。检测苯巴比妥血药浓度，结果为 15.51 μg/ml，在正常范围（15 ～ 40 μg/ml）内。停用苯巴比妥，改予左乙拉西坦口服止惊，予口服西替利嗪滴剂联合硝西泮抗过敏（一日 2 次，每次 3 滴），外用糠酸莫米松乳膏（一日 2 次）针对皮疹对症治疗。入院 D11，患儿颜面、躯干仅有少许皮疹，较前好转。入院 D17，患儿体温正常，未见明显抽搐发作，躯干、四肢环形红斑不明显，空肠管泵奶下无呕吐、腹胀，监测血炎症指标正常，请示上级医生后准予出院。

3 讨论

3.1 苯巴比妥致皮肤不良反应的关联性评价

患儿入院前于外院应用苯巴比妥、呋塞米、甘露醇及咪达唑仑后，均未出现皮疹或其他不良反应。根据患儿治疗情况，入院后仅予苯巴比妥单药治疗。因药疹发生往往存在一定潜伏期，初次用药可为 4 ～ 20 d[4]。本次入院时距离前次用药间隔 34 d，在此期间均未出现皮疹不良反应，考虑前述药物与本次用药后出现的皮疹相关性较小。

药师认为，询问病史对皮肤不良反应与药物因果关系的判断十分重要，可借助相应评估工具进行分析，最常用的评估工具为 Naranjo 评分[7]，其具体包括：①该药物是否曾引起此类反应。②患儿是否曾对此种 / 类药物产生类似反应。③有无其他诱发因素。④药物作用时间与药物不良反应出现时间是否相关。⑤停药或采取相应解救措施后，不良反应是否改善或消失。⑥再次给药后是否复发。⑦由体内药物测定可否判断为毒性反应。⑧剂量增大，不良反应是否加重；剂量减少，不良反应是否减轻。⑨使用安慰剂后是否仍发生反应。⑩有否其他能判断为不良反应的证据，判断标准为 a. ≥ 9，肯定是不良反应；b. 5 ～ 8，很可能是不良反应。同时，根据《药品不良反应报告和监测管理办法》[8] 中药物不良反应关联性判断标准进行判断：①合理的时间顺序。②已知药物反应类型。③去除原因可改善。④再次给药重复出现。⑤反应可有另外解释。

对该例患儿苯巴比妥与皮肤不良反应之间的因果关系进行评价，该药物作用与皮疹有时间相关性、该药物说明书中有皮疹不良反应、停药后采取对症治疗皮疹改善，根据上述情况和两种评价方法判断的一致性，评价皮肤不良反应与苯巴比妥的关联性为“很可能相关”。

3.2 苯巴比妥用药所致皮肤不良反应文献复习

出生时，婴儿免疫器官和免疫细胞均已相当成熟，其免疫功能低下主要因未接触抗原、尚未建立免疫记忆[9—11]。在感染或体外诱导刺激下，新生儿 T 细胞已可发育为细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic T lymphocyte，CTL），6 月龄以下婴儿 CTL 数量和功能活性均显著低于成年人，提示新生儿 CTL 应答反

应不足[12]。刚出生新生儿体内基本无 IgE，且 IgE 难以通过胎盘，有过敏史的母亲所生的婴儿对母体过敏原并不会发生皮肤反应，故新生儿期较少发生 cADR[13]。研究显示，DRESS 具有较高病死率，对使用抗癫痫药物后发热、皮疹和多脏器功能异常的患儿，应警惕 DRESS 的可能，尽早识别并停用可疑致敏药物[14]。此外，年龄是另一个危险因素，与年龄相关的药物代谢差异［如葡萄糖醛酸盐结合减少、细胞色素 P450 酶（cytochrome P450 protein，CYP）介导反应速率加快］可能导致更易发生抗癫痫药物过敏反应[15—16]。

3.3 苯巴比妥致皮肤不良反应机制

芳香族抗癫痫药物导致的重度皮肤不良反应发生风险较非芳香族抗癫痫药物高[17—18]。芳香族抗癫痫药物导致严重皮肤不良反应的机制尚不明确，目前认为主要与环氧化物羟化酶缺陷或异常、疱疹病毒相关反应、细胞免疫相关机制及人类白细胞抗原亚型不同等有关[19]，其中最强相关风险因素为 *HLA* Ⅰ类等位基因[18]。研究表明，在缺乏 *HLA-B*1502* 基因的情况下，具有低、中、慢 *CYP2C9* 代谢基因型的参与者皮肤不良反应发生率增加；*CYP2C9* 活性降低可能会增加芳香族抗癫痫药物引发皮肤不良反应的风险[20]。此外，*HLA-B*1502* TB 位点携带 CT 基因型及 T 等位基因的患儿更易发生 cADR[21]。

3.4 苯巴比妥致皮肤不良反应药学监护

苯巴比妥为长效巴比妥类药物，对中枢神经系统有广泛抑制作用，长期用药可使精神或躯体产生药物依赖，使用者可有过敏性皮疹、环形红斑，严重者一般在用药后 1 ～ 2 d 发生剥脱性皮炎和 Stevens-Johnson 综合征。当在新生儿抗惊厥中使用负荷剂量时，应注意监测患儿血浆中苯巴比妥药物浓度，评估是否存在药物毒性作用。

入院 D7，该患儿苯巴比妥血药浓度为 15.85 μg/ml，在有效浓度内，考虑不存在苯巴比妥毒性反应。因患儿皮肤不良反应与苯巴比妥关联性为“很可能相关”，故停用苯巴比妥。对于苯巴比妥所致的皮肤不良反应的对症治疗药物为：①外用药物，主要为糖皮质激素类药物，辅以润肤剂修复表皮屏障，急性期红肿可外用炉甘石洗剂，除糜烂性皮损外均可外用糖皮质激素制剂，如丁酸氢化可的松乳膏、糠酸莫米松乳膏等。②口服抗组胺药物，首选第二代 H1 受体抗组胺药物，如西替利嗪滴剂[4]。

新生儿惊厥患儿使用苯巴比妥后较其他时期更易发生皮肤不良反应，药师应关注苯巴比妥在新生儿中的应用情况，与临床医生探讨后及时调整治疗方案，改善患儿预后。

参考文献：

[1] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 新生儿惊厥临床管理专家共识(2022版)[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(11): 1127-1133.

[2] PRESSLER RM, ABEND NS, AUVIN S, *et al*. Treatment of seizures in the neonate: guidelines and consensus-based recommendations-special report from the ILAE task force on neonatal seizures[J]. Epilepsia, 2023, 64(10): 2550-2570.

[3] Queensland Clinical Guidelines. Neonatal seizures guideline No.MN22.23-V4-R27[EB/OL]. (2024-07-09)[2023-11-21]. http://www.health.qld.gov.au/qcg.

[4] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会皮肤性病学分会, 等. 药疹基层诊疗指南(2022年)[J]. 中华全科医师杂志, 2022, 9: 804-813.

[5] 中国医师协会皮肤科医师分会变态反应性疾病专业委员会. 药物超敏反应综合征诊治专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(11): 787-790.

[6] KULHAS CELIK I, DIBEK MISIRLIOGLU E, KOCABAS CN. Recent developments in drug hypersensitivity in children[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2019, 15(7): 723-733.

[7] ALENZI KA, ALANAZI NS, ALMALKI M, *et al*. The evaluation of adverse drug reactions in Saudi Arabia: a retrospective observational study[J]. Saudi Pharm J, 2022, 30(6): 735-741.

[8] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理

办法(卫生部令第81号)[EB/OL]. (2011-05-04)[2023-11-21]. https://www.gov.cn/zhengce/2011-05/24/content_2603398.htm.

[9] 王卫平, 申昆玲, 孙锟, 等. 儿科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 140.

[10] HOLM SR, JENKINS BJ, CRONIN JG, *et al*. A role for metabolism in determining neonatal immune function[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2021, 32(8): 1616-1628.

[11] PIEREN DKJ, BOER MC, DE WIT J. The adaptive immune system in early life: the shift makes it count[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1031924.

[12] 邵肖梅, 叶鸿瑁 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 980-984.

[13] 张延锐. 新生儿使用青霉素1 220例免试临床观察与分析[J]. 职业与健康, 2004, 20(1): 131-132.

[14] 杨志国, 王海东, 曹娥英, 等. 苯巴比妥致婴儿药物超敏反应综合征一例报道并文献复习[J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25(10): 794-796.

[15] ATANASKOVIC-MARKOVIC M, JANKOVIC J, TMUSIC V, *et al*. Hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs in children[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2019, 30(5): 547-552.

[16] MORI F, BLANCA-LOPEZ N, CAUBET JC, *et al*. Delayed hypersensitivity to antiepileptic drugs in children[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2021, 32(3): 425-436.

[17] GUVENIR H, DIBEK MISIRLIOGLU E, CIVELEK E, *et al*. The frequency and clinical features of hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs in children: a prospective study[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(6): 2043-2050.

[18] MULLAN KA, ANDERSON A, ILLING PT, *et al*. HLA-associated antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions[J]. HLA, 2019, 93(6): 417-435.

[19] 黄亚莉, 任惠. 芳香族抗癫痫药物所致严重皮肤不良反应的研究进展[J]. 癫痫杂志, 2017, 3(4): 325-328.

[20] FOHNER AE, RETTIE AE, THAI KK, *et al*. Associations of CYP2C9 and CYP2C19 pharmacogenetic variation with phenytoin-induced cutaneous adverse drug reactions[J]. Clin Transl Sci, 2020, 13(5): 1004-1009.

[21] 钟莉莉, 陈君, 王榆雅, 等. 海南地区癫痫儿童*HLA-B*1502*基因与芳香族抗癫痫药物治疗后皮肤型药物不良反应的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(8): 36-39.

(编辑：虞 瑛)

广 告 索 引

封二 三生制药
封三 CSL Behring
封底 中国医药工业信息中心
前彩插1 山东齐鲁制药集团有限公司
前彩插2 《世界临床药物》杂志征订信息
183页：公益广告