

根据患者用药史,典型临床皮损,已经排除患有具有类似皮损的其他皮肤病及发疹性传染病。该患者表现为麻疹型药疹,但缺乏麻疹的其他特有症状,如:瘙痒明显,病程1~2周,皮损消退后伴有糠状脱屑,符合《皮肤性病学》第7版中“麻疹型药疹”的诊断^[9]。

该患者既往无食物和药物过敏史。亦否认饮酒、食用海鲜或其他特殊食物。此次入院至出现药疹,除艾迪注射液和胸腺法新注射剂外,未使用其他药品。患者既往多次使用艾迪注射液未发生药品不良反应,且上次入院与本次使用艾迪注射液经查证为同一批次。在后期随访中,患者于下一次入院也曾使用同一批次艾迪注射液,之后11个月内也在间断使用该药,均未再次出现皮疹。参照《药品不良反应报告与监测工作手册》关联性评价标准,该患者用药后出现不良反应在注射胸腺法新2h后,存在合理的时间关系,但是不符合该药已知的不良反应类型,使用后出现皮疹,停药处理后反应消失,未再次使用。该反应不能用合并用药的作用及患者病情进展的影响来解释,因此该患者的皮疹可能与胸腺法新注射剂有关。

注射用胸腺法新的说明书(2014年4月8日修改版)记载不良反应:部分患者可有注射部位不适;慢性乙肝患者接受该药物治疗时,可能出现ALT水平暂时波动至基础值的两倍以上;对该成分过敏者禁用。2007年10月24日国家药品不良反应监测中心发布第12期ADR信息,通报了胸腺肽注射剂可能引起过敏性休克等严重不良反应。胸腺肽注射液为粗制剂,含异体蛋白较多,相对易发生过敏反应,且给药途径与过敏性休克的发生率有关,95%的过敏性休克都是静脉滴注给药^[10]。刘丛海等^[11]对2004年1月~2013年8月报道的77例胸腺制剂(胸腺肽、胸腺肽 α_1 、胸腺五肽)不良反应患者分析,胸腺肽 α_1 构成比6.49%。阚荣等^[12]报道1例注射胸腺肽 α_1 后出现胸闷、气促、面色潮红、恶心不良反应。检索中国知网、万方数据、PubMed等数据库,均未见胸腺法新皮下注射致药疹不良反应报道。

本例患者发生药疹后,给予停药处理,经积极治疗后痊愈。提醒医务工作者应该防止此类不良反应发生。应在注射胸腺法新后密切关注患者的临床表现,如果出现皮疹,应停药。应加强患者用药监护,发生不良反应应立即停药,给予适当的处置,提高患者用药安全性。

参 考 文 献

- 1 唐 澜,曾凡波,王涛,等.艾迪注射液抑制肿瘤细胞生长及诱导肿瘤细胞凋亡的研究[J].中国药师,2010,23(12):198-200
- 2 苗明三,李艳,祝侠丽,等.中药注射剂临床应用存在的问题及安全应用策略[J].中国药师,2015,18(10):1739-1743
- 3 李承红,王传海,孟庆华,等.胸腺肽 α_1 对老年慢性阻塞性

- 肺病急性发作期免疫功能的影响[J].中国医院药学杂志,2007,27(5):637-639
- 4 马刚.胸腺肽 α_1 治疗乙型肝炎肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的疗效观察[J].现代药物与临床,2014,29(7):791-794
- 5 陈小莉,林建东,林国.胸腺肽 α_1 对脓毒症患者T细胞亚群的影响[J].中国实用医药,2009,4(35):1-3
- 6 陈巧云,王楠,李俏.胸腺肽 α_1 治疗恶性肿瘤的疗效和不良反应的Meta分析[J].医学研究生学报,2006,19(10):926-928
- 7 陈广莉,徐又先,李立,等.注射用胸腺肽 α_1 联合艾迪注射液对宫颈癌术后HPV清除的临床分析[J].现代中西医结合杂志,2011,20(23):2892-2893
- 8 莫世发,黄海,韦杨年,等.联合使用胸腺肽 α_1 与艾迪对肝癌患者术后免疫功能的影响[J].中国医药导刊,2010,23(10):1733-1734
- 9 张学军.皮肤性病学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2008:120-122
- 10 冯琳,罗璨,蒋宇利,等.2007年国内有安全警告的部分生物制品使用评价[J].中国新药与临床杂志,2009,28(5):388-391
- 11 刘丛海,彭绍贤,赵春梅,等.胸腺激素类药致少见不良反应分析[J].中国药房,2014,25(10):916-917
- 12 阚荣,张金涛,王雪花,等.皮下注射胸腺肽 α_1 不良反应1例[J].医学理论与实践,2010,23(12):1449
(2016-07-28 收稿 2016-09-09 修回)

[通讯作者]周勇, Tel:15997439684, E-mail:yongzhou563@sohu.com

膦甲酸钠氯化钠注射液 致四肢麻木 1 例

陈开杰^① 李小玲^① 张云琛^①

关键词 膦甲酸钠氯化钠;四肢麻木;不良反应
中图分类号:R978.7 文献标识码:B
文章编号:1005-0698(2017)02-0149-02

1 病例资料

患者女,59岁。于2016年7月19日因“反复关节肿痛10余年,发现外阴疱疹2天”入院。本次入院前2天发现右侧外阴、臀部、骶部疱疹,伴有刺痛。患者曾因“系统性红斑狼疮”多次在我院治疗,症状有缓解。院外多次复查白细胞偏

^①解放军第175医院/厦门大学附属东南医院药学科(福建漳州363000)。

低,长期口服升白细胞药物治疗。患者既往服用甲泼尼龙(40 mg qd)、羟氯喹(0.2 g qd)和甲氨蝶呤(10 mg qd)。否认食物、药物过敏史。无特殊家族史。入院体格检查:T 36.6 °C, P 80 次/min, R 20 次/min, BP 136/88 mmHg。神志清楚,全身皮肤无黄染,未见肝掌及蜘蛛痣。双肺呼吸音清,未闻及明显干湿性啰音。心律齐,未闻及病理性杂音。腹平软,无压痛及反跳痛,肠鸣音4次/min。双下肢稍水肿,压之凹陷,双足动脉搏动尚可,生理反射正常,病理反射未引出,无运动障碍;反复全身关节疼痛,间歇性、双侧性疼痛,以肩、肘、膝关节、踝较为明显,伴牙龈出血,四肢散在皮肤出血点,压之不退,双上肢片状红斑。实验室检查:抗核抗体阳性、Sm 抗体阳性、u1-nRNP 抗体阳性、核糖抗体阳性、抗核小体抗体阳性;WBC $5.85 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NEU $5.26 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Hb $113 g \cdot L^{-1}$, Plt $136 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 补体 C3 $0.814 G \cdot L^{-1}$, 红细胞沉降率(ESR) $7 mm \cdot h^{-1}$, C 反应蛋白(CRP) $3 mg \cdot L^{-1}$, 总钙(TCa²⁺) $2.15 mmol \cdot L^{-1}$ 。考虑系统性红斑狼疮处于非活动期。皮肤科医师会诊意见:右侧外阴部至臀部、骶部可见群集水疱,疱壁紧张发亮,疱液澄清,外周有红晕环绕,部分已破溃,各簇水疱群间皮肤正常,诊断:带状疱疹。入院诊断:重型系统性红斑狼疮;会阴部带状疱疹。给予羟氯喹片0.2 g po bid;甲氨蝶呤片10 mg po qd;醋酸钙胶囊0.6 g po qd;膦甲酸钠氯化钠注射液(江苏正大天晴药业股份有限公司,批号:151127220)3.0 g, ivd bid;血栓通注射剂400 mg ivd qd;甲泼尼龙琥珀酸钠注射剂40 mg ivd qd;甲钴胺片0.5 mg po tid。7月19日11:00患者输注膦甲酸钠氯化钠注射剂约30 min后,出现四肢麻木,以双上肢麻木为主。查体:双上肢肌力II级、肌张力降低,双下肢肌力I级,肌张力降低,腱反射减弱,病理征未引出。急查血糖: $5.3 mmol \cdot L^{-1}$, 电解质:Ca²⁺ $2.15 mmol \cdot L^{-1}$, Na⁺ $138.0 mmol \cdot L^{-1}$, K⁺ $3.63 mmol \cdot L^{-1}$, Cl⁻ $102.4 mmol \cdot L^{-1}$ 。心电图正常。考虑为膦甲酸钠所致不良反应。停止静滴膦甲酸钠,给予补充钙剂和对症处理。18:00患者诉相关症状明显缓解,复查四肢肌张力、肌力、腱反射均恢复正常。20日改用注射用阿昔洛韦继续抗病毒治疗,其他治疗方案不变,患者未再出现类似症状。

2 讨论

本例患者既往无神经系统相关病史。住院期间生活、饮食规律,滴注膦甲酸钠前未输注其他药物。已口服药物有羟氯喹、甲氨蝶呤和醋酸钙。静滴膦甲酸钠约30 min后出现四肢麻木,以双上肢麻木为主,停用膦甲酸钠并给予对症处理后相关症状明显改善,且其余药物继续使用,未再发生类似症状,提示膦甲酸钠的应用与四肢麻木有因果关系,考虑四肢麻木可能为膦甲酸钠所致。

膦甲酸钠为非核苷酸类广谱抗病毒药,能抑制病毒的RNA和DNA聚合酶,亦能抑制人免疫缺陷病毒(HIV)逆转录酶^[1]。对巨细胞病毒、疱疹病毒等病毒有较好的疗效,临床上常用于治疗巨细胞病毒性视网膜炎、肺炎等,耐阿昔洛韦单纯

疱疹病毒性感染和HIV感染^[2]。查阅膦甲酸钠说明书,其最严重的常见不良反应是肾损伤,临床上约30%患者血清肌酐浓度显著增加,并且伴随膦甲酸钠剂量的增加^[3]和治疗时间的延长^[4],肾毒性发生率也上升。有文献报道膦甲酸钠可导致电解质紊乱^[5]、诱发急性张力障碍反应^[6]及口腔溃疡伴生殖器溃疡^[7]等。Schmuck等^[8]曾报道喹诺酮类抗菌药物具有螯合性,可螯合二价镁离子,导致一系列中枢神经系统兴奋作用。本例患者出现四肢麻木,考虑可能与膦甲酸钠螯合二价金属钙离子有关,导致急性血浆钙离子降低,离子通道打开,N-甲基-D-天冬氨酸受体被激活,发生中枢神经系统不良反应,但此现象不能由检测的钙总量反映^[9]。

本例药品不良反应提示,临床使用膦甲酸钠过程中应密切观察患者,一旦出现四肢麻木,应立即停药,并给予对症处理,避免发生严重不良反应。

参 考 文 献

- 1 易毛,傅维方,宋克,等.膦甲酸钠及其制剂在国内外的研究现状与临床应用前景[J].国外药学·抗生素分册,1996,7(17):302
- 2 李俊萍.膦甲酸钠的研究现状及临床应用[J].天津药学,2002,14(6):12-13
- 3 Jacobson MA, Causey D, Polsky B, et al. A dose-ranging study of daily maintenance intravenous foscarnet therapy for cytomegalovirus retinitis in AIDS [J]. J Infect Dis, 1993, 168(2):444-448
- 4 Gaub J, Pedersen C, Poulsen AG, et al. The effect of foscarnet (phosphonoformate) on human immunodeficiency virus isolation, T-cell subsets and lymphocyte function in AIDS patients [J]. AIDS, 1987, 1(1):27-33
- 5 Matarese LE, Speerhas R, Seidner DL, et al. Foscarnet-induced electrolyte abnormalities in a bone marrow transplant patient receiving parenteral nutrition [J]. J Parenter Emerg Nutr, 2000, 24(3):170-173
- 6 Dubow JS, Panush SR, Rezak M, et al. Acute dystonic reaction associated with foscarnet administration [J]. Am J Ther, 2008, 15(2):184-186
- 7 Moyle G, Salmon D, Picard C, et al. Penile ulcerations with foscarnet [J]. Lancet, 1990, 335(8688):547-548
- 8 Schmuck G, Schurmann A, Schluter G, et al. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro mode [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(7):1831-1836
- 9 马丁代尔药物大典[S].第37版.2013:844-845
(2016-08-25 收稿 2016-10-13 修回)

[通讯作者]陈开杰, Tel:0596-2975804, E-mail:cksincerely@163.com