药物不良反应杂志 2003 年第 1 期  ADRJ 2003, No. 1

导致肾脏供血障碍，引起肾小管坏死[6]。

4 马兜铃酸肾病的治疗

透析可明显减少木通中毒性肾病的死亡的病例，但肾功能难以恢复。有报道急性或慢性马兜铃酸肾病早期可口服泼尼松 30~40mg·d^{-1}，每 3 个月可减量 10mg，维持治疗 1 年可延缓间质纤维化的进程。本例患者进行血液透析治疗后，病情平稳，但肾功能未能恢复，最后施行了肾移植手术，病情才趋于平稳。

本例报道提示，临床医生应认识马兜铃酸致肾毒性，正确使用龙胆泻肝丸等含马兜铃酸的中成药，为保证临床用药安全，应加强对含马兜铃酸的中草药及其制剂的监测。

参考文献


2. 李锋. 程庆照. 赵国. 对 13 例木通中毒导致急性肾功能衰竭的分析. 中国中医药杂志, 1999, 24 (7); 435.

药物相互作用引起不良反应 4 例

周颖 鲁云兰（北京大学第一医院，北京 100034）

本文介绍 4 例因药物相互作用引起的不良反应 （ADR）病例报告，提请临床注意。其中利福平和异烟肼合用引起肝损害 2 例；西沙必利和西咪替丁合用引起转氨酶升高 1 例；甲氨蝶呤和甲基苄肼合用引起精神障碍 1 例。

1 利福平和异烟肼合用引起肝损害

例 1 女，62 岁，因盆腔结核于 1993 年 5 月 29 日使用乙胺丁醇 0.75g tid，异烟肼 0.1g tid，po 和链霉素 1g qd，im。治疗 7d 后停用链霉素。检测肝功能：ALT 40U·L^{-1}，AST 37U·L^{-1}。1 月 13 日加用利福平 0.15g tid po。治疗 1 周后，患者出现食欲不振，恶心，2 周后出现肝炎，纳差，大便发白，呕吐，7 月 30 日停用抗结核药物。查体：皮肤、巩膜明显黄染，未见出血点及蜘蛛痣，肝掌（-），肝脾肋下未及。8 月 7 日复查肝功能：ALT 131U·L^{-1}，AST 88U·L^{-1}，T-Bil 234.11 pmol·L^{-1}，D-Bil 226.97 pmol·L^{-1}，病毒学检查示：甲、乙、丙、戊肝炎病毒均为阴性。B 超示：弥漫性肝病，脾大，肝外梗阻，胆囊炎。给予甘草酸二铵（强力宁）注射液 80ml qd，门冬氨酸钾镁注射液 20ml bid，葡萄糖内酰胺 0.2g qd po，促肝细胞生长素 100mg qd，支链氨基酸 250mg qd，胸腺肽 20mg qd 静滴等治疗。但病情继续恶化，黄疸加深。复查肝功能：T-Bil 577.82 pmol·L^{-1}，D-Bil 298.35 pmol·L^{-1}，T-Bil 298.35 pmol·L^{-1}，Cr 209.5 pmol·L^{-1}。虽积极抢救，终因急性肝功能衰竭和腹腔感染伴感染性休克死亡。

例 2 男，45 岁。因结核性胸膜炎于 1999 年 12月 18 起口服利福平 0.15g tid，异烟肼 0.3g qd，和吡嗪酰胺治疗。服药 3 月后出现乏力、纳差、厌油、恶心、呕吐，随后出现皮肤、巩膜黄染并逐渐加重，小便色黄。查体：慢性病容，皮肤巩膜明显黄染，未见出血点及蜘蛛痣，肝掌（-），肝脾肋下未及。检测肝功能：ALT 468U·L^{-1}，AST 332U·L^{-1}，T-Bil 337.52 pmol·L^{-1}，D-Bil 210.41 pmol·L^{-1}，病毒学检查示：甲、乙、丙、戊肝炎病毒为阴性。B 超示：弥漫性肝病，胆囊炎。停药并给予强力宁注射液 80ml qd，苦参黄黄注射液 100ml qd，促肝细胞生长素 100mg qd 静滴治疗，2 个月后患者肝功能恢复正常。

2 西沙必利和西咪替丁合用引起转氨酶升高 1 例

例 3 男，78 岁，因胃部不适于 1996 年 4 月 1 日口服西沙必利（普瑞博思）5mg, tid 和西咪替丁 0.4g, tid 治疗。1 月后，患者自觉乏力，纳差，腹胀，尿黄。查体：巩膜无黄染，肝脾不大。检测肝功能：ALT 124U·L^{-1}，AST 99U·L^{-1}，病毒学检查示：甲、乙、丙肝炎病毒为阴性。诊断为药物性肝炎。停药并给予复方甘肝灵 0.5g, tid，维生素 C 0.2g, tid，复方维生素 B 2 片, tid po 治疗。1 月后肝功能恢复正常。

3 甲氨蝶呤和丙卡巴肼合用引起精神障碍 1 例

例 4 男，52 岁，因非霍奇金急性淋巴瘤于 1998 年 9 月 7 起静脉甲氨蝶呤 10mg，隔日一次，口服丙卡巴肼（甲基苄肼）胶囊每日 100mg 治疗。6d 后患者出现精神障碍。表现为烦躁，躁动，谵语，反应迟钝。同时出现过性运动障碍；四肢运动障碍，行走
困难。经停药及对症治疗，3d 后好转，7d 后症状消失。

讨论 例 1、例 2 均为利福平和异烟肼合用，使药物的肝毒性增强，转氨酶和胆红素水平升高。现在一般主张两药联合作为肺结核治疗的早期用药，虽然不能因两药潜在的相互不良作用而禁止联用，但在联用时应定期检查肝功能，若发现肝损害则应停用一种药或两药同时停用。西咪替丁可增加西沙必利的血浆浓度和药理作用。而西沙必利可降低西

咪替丁的血浆浓度和药理作用。这是因为西咪替丁可抑制西沙必利的肝脏代谢。西沙必利可降低西咪替丁的口服生物利用度。但这种相互作用的药代动力学变化和临床意义尚不明。在药物不良反应中，有相当一部分是由于药物相互作用引起。如近期 FDA 采取措施的几种药物：西力伐他汀、阿司匹林等。因此，减少用药种类，开展 ADR 监测已成为安全、有效用药的必要措施。

胰激肽原酶致重症多形红斑药疹

赵艳霞 李东明 王云 陈学荣（北京大学第三医院，北京 100083）

重症多形红斑 (Stevens-Johnson syndrome)，是一种严重的大疱性多形性红斑，伴有严重的全身性反应，如畏寒、高热、脓皮血症等。并有眼、口、生殖器粘膜损害，患者以儿童多见，病程为 4 周左右，在未用激素以前，其死亡率曾达 30%。呼吸道损害可引起支气管炎、肺炎及胸腔积液，肾损害可能严重，眼损害可导致失明，多由磺胺和巴比妥制剂引起。最近皮肤科病房收入 1 例由胰激肽原酶引起的重症多形红斑型药疹，现报告如下。

患者，女，61 岁，因高血脂于 2002 年 3 月 5 日 8:30am 在当地医院遵医嘱服胺加胰激肽原酶（怡开）240 万 U 治疗。下午再次服该药 120 万 U。当晚 7 时左右，患者小腿内侧，背部出现水肿性红色斑丘疹，伴有发热，当时未予重视。次日清晨，上述皮损弥漫至颜面和全身，背部皮疹融合成片，伴上睑浮肿，眼结膜充血，睁眼困难，羞明流泪，自觉口腔苦涩难忍。测体温为 39.7℃，当地医院给于氯苯那敏 4mg，泼尼松 10mg po。服后未见好转，于 3 月 7 日以“重症多形红斑型药疹”收入我院。患者既往无食物和药物过敏史，曾服肠溶阿司匹林 3 片 qd，吉非贝齐 2 片 bid 治疗 2 年。

入院查体：T 39.4℃，P 86 次•min⁻¹，R 18 次•
min⁻¹，BP 110/65mmHg，精神差，心肺（-），腹部检查无阳性发现。皮科情况：颜面、四肢躯干密集水肿性红色圆形与不规则形斑丘疹，部分丘疹斑块边缘带紫色，少数皮疹呈同心圆形扩大，中心呈暗紫红色，中央无水疤，某些皮疹融合成片，压之褪色，双眼睑红肿，浮肿，双结膜充血，口腔、外阴粘膜见散在的大小不一红色斑块，少数糜烂，四肢关节活动灵活无疼痛。化验检查：血常规，WBC 5.4×10⁹•L⁻¹，N 0.77，L 0.23，RBC 3.97×10¹²•L⁻¹，HGB 116g•L⁻¹，PLT 188×10⁹•L⁻¹，ESR 27mm•h⁻¹。血脂检查：HDL-C 0.76mmol•L⁻¹，载脂蛋白（ApoA）99.8mg•dL⁻¹，TG2.29 mmol•L⁻¹，余未见异常。

入院后诊断为药疹（重症多形红斑型），给甲泼尼龙 60mg 加入 5%葡萄糖注射液 250ml 静滴 qd，丙种球蛋白 10g，左氧氟沙星 200mg 静滴qd，葡萄糖中 酶 0.6g 和维生素 C 3.0 加入 5%葡萄糖注射液 500ml 静滴qd。连用 3d 后病情稳定，停用丙种球蛋白，甲泼尼龙减为 40mg 静滴。继续治疗 3d 后，患者皮疹色泽明显变淡，甲泼尼龙改为泼尼松 40mg po，以后逐渐减量，治疗 10 天后患者痊愈出院。

讨论 怡开为胰激肽原酶的肠溶片剂，胰激肽原酶（Pancreatic Kininogenase）又称胰激肽释放酶（Pancreatic Kallikrein），系内切蛋白水解酶类，分子量 26800。胰激肽原酶在体内作用于激肽原释放出激肽，从而产生一系列药物效应，如舒张细血管、扩张小动脉、促进前列腺素分泌、改善各器官血流、降低血粘度，防止血栓形成等。临床上适用于各种因微血管循环障碍所致疾病的治疗。本品不良反应轻微，适宜长期服用，但此药属于大分子类药物，同时具有免疫原性与反应原性，可作为完全抗原与相应抗体发生特异性结合，从而引起变态反应。而 Stevens-Johnson 型药疹亦属于药源性皮肤中药物变态反应的类型。患者发生上述反应时同时服药物有阿司匹林和吉非贝齐，此两种药物都属于小分