

应监测中心数据库收录的 456 例小金胶囊相关不良反应报告的分析结果显示,不良反应主要损伤皮肤及附件,发生率为 84.8%(386/456),仅 2 例(0.4%)发生肝功能异常。张征和张佳丽^[5]报道的 45 例小金丸或小金胶囊的不良反应均为皮肤及附件反应,其中与小金丸相关者 37 例,与小金胶囊相关者 8 例。辛景山^[6]对小金丸及小金胶囊致 66 例不良反应进行分析,其中有 51 例服用的小金丸,15 例服用的小金胶囊,皮疹、丘疹和荨麻疹的发生率依次为 39.39%、36.36% 和 36.36%,仅 3 例(3.03%)发生脏器损害,作者未介绍脏器损害的具体表现。孟召秀^[7]曾报道 1 例小金丸与乳癖消片并用致胆汁淤积性肝炎的个案,该案例的肝损伤程度较本例轻微。以“小金胶囊”“小金丸”“肝损伤”为关键词检索中国知网和万方数据库截至 2020 年 11 月收录的文献,未见小金胶囊致严重肝损伤的病例报道。

本例提示,临床使用小金胶囊过程中应严密监测患者的肝功能,一旦发生,应及时处理,并给予对症治疗肝损伤。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004.
Drug-induced Liver Injury Study Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment guideline on drug-induced liver injury[J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(11): 810-820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004.
- [2] 马鸣, 白函瑜, 李晓亚, 等. 中药木鳖子乙醇提取物对羟基桂皮醛对小鼠的毒性[J]. 癌变·畸变·突变, 2018, 30(6): 452-456, 462. DOI: 10.3969/j.issn.1004-616x.2018.06.007.
Ma M, Bai HY, Li XY, et al. Toxicological effect of p-hydroxycinnamaldehyde extract from the *Cochinchina momordica* seeds on mice[J]. Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis, 2018, 30(6): 452-456. DOI: 10.3969/j.issn.1004-616x.2018.06.007.
- [3] 张晓滕, 李凡, 张冰, 等. 数据挖掘乌头类中成药不良反应特点与合理用药警戒[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(2): 216-221.
Zhang XM, Li F, Zhang B, et al. Data-mining characteristics of adverse drug reactions and pharmacovigilance of Chinese patent drugs including *Aconitum* herbs[J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(2): 216-221.
- [4] 张琳, 付娜, 魏娟娟, 等. 456 例小金胶囊相关不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(5): 325-328. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2020.05.011.
Zhang L, Fu N, Wei JJ, et al. Analysis of 456 cases of adverse drug reactions associated with *Xiaojin* capsules[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2020, 17(5): 325-328. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2020.05.011.
- [5] 张征, 张佳丽. 小金丸及小金胶囊致 45 例不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(4): 242-244. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2012.04.016.
Zhang Z, Zhang JL. Analysis of 45 cases of adverse drug reaction induced by *Xiaojinwan* and *Xiaojinjiaonang*[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2012, 9(4): 242-244. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2012.04.016.
- [6] 辛景山. 小金丸及小金胶囊致不良反应分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(20): 138-139. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6681.2017.20.102.
Xin JS. Analysis of adverse reaction caused by *Xiaojin* pill and *Xiaojin* capsule[J]. Cardiovascular Disease Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Electronic Edition), 2017, 5(20): 138-139. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6681.2017.20.102.
- [7] 孟召秀. 小金丸与乳癖消片并用致胆汁淤积性肝炎[J]. 药物不良反应杂志, 2004, 6(4): 256-257. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2004.04.018.
Meng ZX. Cholestatic hepatitis following combined use of *Xiaojin* pill and *Rupixiao* tablet[J]. ADRJ, 2004, 6(4): 256-257. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2004.04.018.

(收稿日期: 2020-12-22)

(本文编辑: 李菁锦)

超剂量使用更昔洛韦致全血细胞减少

李佐军¹ 杨新良² 陈也君³ 王利² 左文建² 刘晓红² 王春江¹

¹中南大学湘雅三医院药学部, 长沙 410000; ²湖南省岳阳市一人民医院药剂科, 岳阳 414000; ³湖南省岳阳市妇幼保健院药剂科, 岳阳 414000

通信作者: 杨新良, Email: yxl_yysy@163.com

【摘要】 1 例 42 岁女性患者因发热 10 d、怀疑巨细胞病毒感染, 予更昔洛韦 150 mg 入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注, 2 次/d 和头孢哌酮钠他唑巴坦钠 2.25 g 入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注, 2 次/d。用药前白细胞计数(WBC) $12.71 \times 10^9/L$, 血小板计数(PLT) $262 \times 10^9/L$, 红细胞计数(RBC) $2.99 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白(Hb) 84 g/L。2 d 后因患者出现水肿, 将更昔洛韦用法调整为 150 mg 入 0.9% 氯化钠注射液 50 ml 静脉滴注, 1 次/d, 哌拉西林钠他唑巴坦钠 2.25 g 入 0.9% 氯化钠注射液 50 ml 静脉滴注, 2 次/d。用药第 11 天, 实验室检查示 WBC $3.01 \times 10^9/L$, PLT $92 \times 10^9/L$, RBC $2.39 \times 10^{12}/L$, Hb 68 g/L。用药第 13 天, WBC $1.98 \times 10^9/L$, PLT $86 \times 10^9/L$, RBC $2.44 \times 10^{12}/L$, Hb 69 g/L。查阅患者既往住院病历资

料,患者曾因使用更昔洛韦发生轻度骨髓抑制,考虑为更昔洛韦致全血细胞减少。停用该药并给予重组人粒细胞刺激因子注射液 200 μg 皮下注射、1 次/d 和重组人促红素注射液 10 000 U 皮下注射、1 次/周,5 d 后实验室检查示 WBC $3.82\times 10^9/\text{L}$, PLT $197\times 10^9/\text{L}$, RBC $3.12\times 10^{12}/\text{L}$, Hb 92 g/L。本例患者 3 年前曾行肾移植术,根据其肌酐清除率水平计算,该患者使用更昔洛韦属于超剂量用药。

【关键词】 更昔洛韦; 全血细胞减少; 巨细胞病毒感染

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201209-01227

Pancytopenia induced by overdose of ganciclovir

Li Zuojun¹, Yang Xinliang², Chen Yejun³, Wang Li², Zuo Wenjian², Liu Xiaohong², Wang Chunjiang¹

¹Department of Pharmacy, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410000, China;

²Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Yueyang, Hunan Province, Yueyang 414000, China;

³Department of Pharmacy, Yueyang Maternal and Child Health Hospital, Hunan Province, Yueyang 414000, China

Corresponding author: Yang Xinliang, Email: yxl_yysy@163.com

【Abstract】 A 42-year-old female patient who had a fever for 10 days and was suspected of cytomegalovirus infection received IV infusions of ganciclovir 150 mg dissolved in 0.9% sodium chloride injection 100 ml and cefoperazone sodium and tazobactam sodium 2.25 g dissolved in 0.9% sodium chloride injection 100 ml twice daily. Before medication, the patient's white blood cell count (WBC) was $12.71\times 10^9/\text{L}$, platelet count (PLT) was $262\times 10^9/\text{L}$, red blood cell count (RBC) was $2.99\times 10^{12}/\text{L}$, and hemoglobin (Hb) was 84 g/L. Because the patient developed edema 2 days later, the drugs were adjusted to IV infusions of ganciclovir 150 mg dissolved in 0.9% sodium chloride injection 50 ml once daily and piperacillin sodium tazobactam sodium 2.25 g dissolved in 0.9% sodium chloride injection 50 ml twice daily. On day 11 of medication, laboratory tests showed WBC $3.01\times 10^9/\text{L}$, $2.32\times 10^9/\text{L}$, PLT $92\times 10^9/\text{L}$, RBC $2.39\times 10^{12}/\text{L}$ and Hb 68 g/L; on day 13 of medication, her WBC was $1.98\times 10^9/\text{L}$, PLT was $86\times 10^9/\text{L}$, RBC was $2.44\times 10^{12}/\text{L}$, and Hb was 69 g/L. After tracing the patient's previous medical records, it was learned that the patient had previously experienced mild myelosuppression due to ganciclovir treatment. Then ganciclovir-induced pancytopenia was considered. Ganciclovir was stopped and subcutaneous injections of recombinant human granulocyte stimulating factor injection 200 μg once daily and recombinant human erythropoietin injection 10 000 U once a week were given. Five days later, laboratory tests showed WBC $3.82\times 10^9/\text{L}$, PLT $197\times 10^9/\text{L}$, RBC $3.12\times 10^{12}/\text{L}$, and Hb 92 g/L. The patient had renal transplantation 3 years ago. According to the level of creatinine clearance rate, overdose of ganciclovir was used in the patient.

【Key words】 Ganciclovir; Pancytopenia; Cytomegalovirus infections

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201209-01227

患者女,42岁,因低热 10 d,于 2019 年 11 月 15 日收入中南大学湘雅三医院移植科。患者因慢性肾衰竭于 2016 年 10 月在中南大学湘雅三医院移植科全麻下行同种异体肾移植术,手术顺利,术后规律服用他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松抗移植排斥反应,肾功能恢复尚可。10 d 前患者无明显诱因出现低热,体温最高 38.2 $^{\circ}\text{C}$,伴腹泻(3~5 次/d),无咳嗽、咳痰,无头晕、头痛等不适。患者有肾性高血压、肾性贫血病史 1 年余,行肾移植术后,血压基本正常,仍有中度贫血。无肝炎等传染病史,无血液系统疾病史,无吸烟、饮酒嗜好。

入院体检:体温 37.9 $^{\circ}\text{C}$,心率 97 次/min,呼吸 20 次/min,血压 123/58 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),体重 51.5 kg。慢性病容,神志清楚,全身皮肤、巩膜无黄染,浅表淋巴结未触及,心肺检查无异常,腹部平软,无压痛、反跳痛,肾区无叩痛,双下肢无水肿。实验室检查:白细胞计数(white blood cell count, WBC) $12.71\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT) $11.69\times 10^9/\text{L}$,血小板计数(platelet count, PLT)

$262\times 10^9/\text{L}$,血红蛋白(hemoglobin, Hb) 84 g/L,红细胞计数(red blood cell count, RBC) $2.99\times 10^{12}/\text{L}$,白蛋白 27.5 g/L,血清肌酐 475 $\mu\text{mol}/\text{L}$,二氧化碳结合力 9.5 mmol/L,血钠 115 mmol/L,血氯 81.5 mmol/L,血钙 1.87 mmol/L,巨细胞病毒 DNA 2 160 拷贝/ml。胸部 CT 示双侧胸腔少量积液并双下肺膨胀不全,双肺炎症。入院诊断:(1)发热原因待查,巨细胞病毒感染可能性大;(2)异体肾移植术后,移植肾功能下降。入院后暂停使用抗移植排斥反应药物。入院当日予注射用更昔洛韦 150 mg 入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注、2 次/d,注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠 2.25 g 入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注、2 次/d。2 d 后患者出现眼睑浮肿、双下肢轻度凹陷性水肿,将治疗方案调整为更昔洛韦 150 mg 入 0.9% 氯化钠注射液 50 ml 静脉滴注、1 次/d,注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 2.25 g 入 0.9% 氯化钠注射液 50 ml 静脉滴注、2 次/d。治疗 5 d 后,患者体温逐渐恢复正常。入院第 11 天(11 月 25 日),实验室检查示 WBC $3.01\times 10^9/\text{L}$, NEUT $2.32\times 10^9/\text{L}$, PLT $92\times 10^9/\text{L}$, Hb 68 g/L, RBC

2.39×10¹²/L, 继续上述治疗。入院第 13 天(11 月 27 日), 实验室检查示 WBC 1.98×10⁹/L, NEUT 1.34×10⁹/L, PLT 86×10⁹/L, Hb 69 g/L, RBC 2.44×10¹²/L。查阅患者既往住院病历资料得知, 患者曾因疑似巨细胞病毒感染使用更昔洛韦后发生轻度骨髓抑制, 因卡氏肺孢子菌肺炎使用复方磺胺甲恶唑后发生高钾血症, 考虑其全血细胞减少与更昔洛韦有关, 11 月 27 日停用更昔洛韦; 因患者感染基本控制(11 月 20 至 27 日, 体温 ≤37.0 °C), 同日停用哌拉西林钠他唑巴坦钠, 加用重组人粒细胞刺激因子注射液 200 μg 皮下注射、1 次/d, 重组人促红素注射液 10 000 U 皮下注射、1 次/周, 去白细胞悬浮红细胞 5 U 静脉滴注、1 次/d, 共 2 次。入院第 15 天(11 月 29 日), 患者再次出现发热, 体温 39.0 °C, WBC 0.19×10⁹/L, NEUT 0.14×10⁹/L, PLT 67×10⁹/L, Hb 56 g/L, RBC 2.11×10¹²/L, 血培养结果为大肠埃希菌。考虑为粒细胞缺乏合并感染, 予以美罗培南 0.5 g 入 0.9% 氯化钠注射液 50 ml 静脉滴注、4 次/d。入院第 18 天(12 月 2 日), 患者体温恢复正常, 实验室检查示 WBC 3.82×10⁹/L, NEUT 2.20×10⁹/L, PLT 197×10⁹/L, Hb 92 g/L, RBC 3.12×10¹²/L。继续上述治疗 7 d, 患者病情稳定, 出院。

讨论 本例患者肾移植术后 3 年, 因怀疑巨细胞病毒感染, 给予更昔洛韦、头孢哌酮钠他唑巴坦钠和哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染治疗后出现全血细胞减少。患者肾移植术后一直服用抗移植排斥反应药物, 未发生血细胞减少, 入院后停用该药, 可除外免疫抑制药相关骨髓抑制。患者巨细胞病毒感染 10 余天入院, 入院时实验室检查仅红细胞减少, 入院后抗感染过程中出现骨髓抑制并逐渐加重, 可除外感染相关骨髓抑制。患者曾使用过哌拉西林钠他唑巴坦钠等抗菌药物, 未发生不良反应。患者既往有使用更昔洛韦后出现骨髓抑制史。采用 Naranjo 不良反应量表^[1]评价更昔洛韦与骨髓抑制的相关性得分为 9 分(肯定有关)。

更昔洛韦为治疗器官移植受者巨细胞病毒感染的主要药物, 通过竞争性抑制病毒 DNA 聚合酶而抑制病毒活性。更昔洛韦在细胞内蓄积时, 也可抑制正常细胞 DNA 聚合酶, 导致正常细胞 DNA 合成障碍^[2]。血细胞减少是更昔洛韦常见不良反应。Ando 等^[3]对日本药品不良事件数据库和美国食品药品监督管理局不良事件报告系统中更昔洛韦所致不良事件分析的结果显示, 日本和美国数据库中更昔洛韦相关不良事件报告比值比(reporting odds ratio, ROR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)位于前 3 位者分别为血细胞减少[(ROR=12.76, 95%CI: 10.84~15.54)和(ROR=13.45, 95%CI: 12.06~15.00)]、白细胞减少[(ROR=6.17, 95%CI: 5.05~7.54)和(ROR=11.58, 95%CI: 10.14~13.22)]和血小板减少[(ROR=3.98, 95%CI: 3.83~4.13)和(ROR=6.50, 95%CI: 5.37~7.86)]。Billat 等^[4]研究显示, 血液细胞中更昔洛韦三

磷酸盐浓度可作为肾移植受者白细胞减少的预测指标, 而白细胞减少可反映骨髓抑制程度。Matsumoto 等^[5]研究显示, 更昔洛韦致骨髓抑制及其严重程度与联合应用化疗药物、内生肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl) <20 ml/min 以及更昔洛韦剂量过高等因素相关。更昔洛韦药品说明书推荐初始剂量为 10 mg/(kg·d), 维持剂量为 5 mg/(kg·d)。肾功能不全患者应根据肌酐清除率调整剂量, 若 CrCl ≥ 70 ml/min 使用正常剂量; 若 CrCl 50~69 ml/min, 初始剂量为 5 mg/(kg·d), 维持剂量为 2.5 mg/(kg·d); 若 CrCl 25~49 ml/min, 初始剂量为 2.5 mg/(kg·d), 维持剂量为 1.25 mg/(kg·d); 若 CrCl 10~24 ml/min, 初始剂量为 1.25 mg/(kg·d), 维持剂量 0.625 mg/(kg·d); 若 CrCl <10 ml/min 时, 初始剂量为 1.25 mg/kg, 每周 3 次, 维持剂量为 0.625 mg/kg, 每周 3 次。本例患者使用更昔洛韦时 Scr 为 475 μmol/L, 采用 Cockcroft-Gault 公式估算 CrCl 为 11.09 ml/min, 患者体重为 51.5 kg, 依据说明书规定, 初始剂量应为 64.4 mg/d, 维持剂量应该为 32.2 mg/d。但本例患者实际使用更昔洛韦的初始剂量为 300 mg/d, 维持剂量为 150 mg/d, 均约为推荐剂量的 4.7 倍, 属于超剂量用药。

本例提示, 使用更昔洛韦时应根据患者的肾功能调整剂量, 避免超剂量用药, 用药过程中应监测患者血细胞的变化, 一旦出现血细胞减少, 应及时减量或停药, 并给予对症治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Naranjo CA, Shear NH, Lanctôt KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions[J]. J Clin Pharmacol, 1992, 32(10): 897-904. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1992.tb04635.x.
- [2] Billat PA, Ossman T, Saint-Marcoux F, et al. Multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4) controls ganciclovir intracellular accumulation and contributes to ganciclovir-induced neutropenia in renal transplant patients[J]. Pharmacol Res, 2016, 111: 501-508. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.07.012.
- [3] Ando G, Taguchi K, Enoki Y, et al. Evaluation of the expression time of ganciclovir-induced adverse events using JADER and FAERS[J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(11): 1799-1804. DOI: 10.1248/bpb.b19-00156.
- [4] Billat PA, Woillard JB, Essig M, et al. Plasma and intracellular exposure to ganciclovir in adult renal transplant recipients: is there an association with haematological toxicity? [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(2): 484-489. DOI: 10.1093/jac/dkv342.
- [5] Matsumoto K, Shigemi A, Ikawa K, et al. Risk factors for ganciclovir-induced thrombocytopenia and leukopenia[J]. Biol Pharm Bull, 2015, 38(2): 235-238. DOI: 10.1248/bpb.b14-00588.

(收稿日期: 2020-12-09)

(本文编辑: 李菁锦)