

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.13.053

## 抗结核药致药物超敏反应综合征 2 例报道

吴小梅<sup>1</sup>, 蔡颖<sup>1</sup>, 张敬东<sup>2</sup>

(1. 解放军第三二四医院感染科, 重庆 400020; 2. 重庆市第三人民医院 400014)

[中图分类号] R52

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2015)13-1869-02

药物超敏反应综合征(DIHS)是一种以急性广泛的皮损,伴发热、淋巴结肿大、多脏器受累(肝炎、肾炎、肺炎)、嗜酸性粒细胞增多等血液异常为特征的严重全身性药物反应。

### 1 临床资料

病例 1, 男, 23 岁。2012 年 2 月 13 日诊断继发型右上肺结核(空洞)涂片阳性初治, 予以常规剂量异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇抗结核治疗。2012 年 3 月 9 日因发热, 皮疹 3 d 入院。入院体检: 体温 39.0 °C, 全身红色麻疹样皮疹, 双侧颈部触及多个淋巴结肿大, 活动无压痛。实验室检查: 血常规白细胞计数(WBC)  $4.1 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞  $1.55 \times 10^9/L$ , 淋巴细胞  $1.33 \times 10^9/L$ , 嗜酸性粒细胞  $0.64 \times 10^9/L$ , 单核细胞  $0.78 \times 10^9/L$ , 丙氨酸氨基转移酶(ALT) 56 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 50 U/L。风疹病毒 IgM、EB 病毒 IgM、巨细胞病毒 IgM、单纯疱疹病毒 IgM 均阴性, 血培养无细菌生长。诊断: 病毒感染。予以赖氨匹林、利巴韦林、肌苷治疗 1 周无效, 体温 39.0~40.4 °C, 全身皮疹融合成片, 弥漫性潮红, 颜面肿胀。复查 WBC  $6.9 \times 10^9/L$ , 嗜酸性粒细胞  $0.76 \times 10^9/L$ , ALT 166 U/L, AST 127 U/L, 总蛋白 47 g/L, 清蛋白 31 g/L, 乳酸脱氢酶 360 U/L,  $\alpha$ -羟丁酸 284 U/L, PT 16.4 s。超声提示肝脏回声不均质, 脾大 3.9 cm。修正诊断: DIHS。立即停用抗结核药及肌苷、利巴韦林。予以维生素 C、咪唑斯汀、西替利嗪抗过敏, 甘草酸二铵护肝治疗。治疗 3 d 皮肤潮红、肿胀消退, 10 d 体温正常, 14 d 皮疹完全消退, 但仍脱屑、瘙痒。治疗 1 周时复查 WBC  $23.8 \times 10^9/L$ , 嗜酸性粒细胞  $5.28 \times 10^9/L$ , ALT 859 U/L, AST 665 U/L, 总胆红素(TBIL)  $141.8 \mu\text{mol/L}$ , 直接胆红素(DBIL)  $125.87 \mu\text{mol/L}$ , 总蛋白 47 g/L, 清蛋白 30 g/L, PT 16.4 s。CT 提示双侧胸腔少量积液, 超声提示脾大 4.4 cm, 腹腔、盆腔积液 1.2 cm。治疗 2 周肝功能正常后依次异烟肼、吡嗪酰胺、利福平、乙胺丁醇序贯治疗监测, 加用吡嗪酰胺后复查 ALT 429 U/L, AST 300 U/L, TBIL  $31.0 \mu\text{mol/L}$ , DBIL  $25.87 \mu\text{mol/L}$ , 立即停用吡嗪酰胺, 增用还原型谷胱甘肽静脉滴注 2 周肝功正常。2012 年 5 月 21 日复查血常规、肝功能及心肌酶谱正常, 超声显示肝脾正常, 胸腔积液、腹腔盆腔积液吸收, X 胸片肺部病灶吸收好转出院, 院外继续用异烟肼、利福平、乙胺丁醇随访 6 个月无复发。

病例 2, 男, 26 岁。2013 年 2 月 4 日因结核性脓胸行手术治疗, 予以常规剂量异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇抗结核治疗。2013 年 3 月 20 日出现发热、皮疹 5 d 再次入院。入院体检: 体温 40 °C, 全身皮肤麻疹样皮疹, 颜面潮红肿胀, 唇周见皮屑, 双侧颌下、颈部淋巴结肿大。实验室检查: 血常规

WBC  $5.4 \times 10^9/L$ , 嗜酸性粒细胞  $0.17 \times 10^9/L$ , ALT 336 U/L, AST 510 U/L, TBIL 9.4(正常), 总蛋白 56 g/L, 清蛋白 35 g/L, 诊断: DIHS。立即停用抗结核药物, 予以还原型谷胱甘肽、维生素 C、咪唑斯汀、西替利嗪、赖氨匹林治疗 4 d 后体温正常, 但尿少, 体质量增加 8 kg, 皮疹融合成片, 全身皮肤弥漫性水肿性红斑, 颜面皮肤高度肿胀, 腹腔积液征阳性。复查 WBC  $8.0 \times 10^9/L$ , 嗜酸性粒细胞  $0.57 \times 10^9/L$ , ALT 1 074 U/L, AST 336 U/L, 总蛋白 53 g/L, 清蛋白 34 g/L, 乳酸脱氢酶 640 U/L,  $\alpha$ -羟丁酸 422 U/L, PT 16.1 s。超声提示肝脏回声不均质, 脾大 4.1 cm, 腹腔积液 4.5 cm, 心包积液 0.5 cm。停用赖氨匹林, 加用复方甘草酸苷 80 mg/d, 琥珀酰化考的松 200 mg/d 静脉滴注, 口服螺内酯、呋塞米利尿治疗。3 d 皮肤红肿消退, 改用地塞米松 10 mg/d 静脉滴注, 次日再次出现颜面潮红肿胀。复查 WBC  $12.6 \times 10^9/L$ , 嗜酸性粒细胞  $1.90 \times 10^9/L$ , ALT 204 U/L, AST 52 U/L, 总蛋白 52 g/L, 清蛋白 33 g/L。地塞米松加至 15 mg/d 症状缓解减量, 泼尼松口服, 总疗程 4 周。全身皮疹、颜面肿胀消退, 手掌、足底块状皮屑脱落。复查肝脾大小正常, 腹腔、心包积液吸收, 肝功能、心肌酶谱正常出院。

### 2 讨论

DIHS 皮损初发多见斑丘疹或多形性红斑, 严重者表现为伴面部水肿的剥脱性皮炎、Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症, 病死率高达 10%~20%<sup>[1-2]</sup>。目前研究认为 DIHS 发生是致敏药物及超敏反应介导的人疱疹病毒-6(HHV-6)病毒活化以及二者之间在免疫系统中相互作用所致。活化的药物特异性 T 细胞激活引发 T 细胞免疫效应, 形成第 1 次临床症状高峰; HHV-6 激活引起的免疫反应, 形成第 2 次临床症状高峰。此外 DIHS 与药物代谢、解毒有关的酶缺陷及药物代谢慢乙酰化遗传易感因素相关<sup>[3-4]</sup>。导致 DIHS 发生常见于抗惊厥类、抗生素、别嘌醇、非甾体类药物等, 抗结核药物所致 DIHS 报道少见。DIHS 现无界定诊断标准, 一般主要依据其特征性的临床发病过程、外周血嗜酸性粒细胞增高、伴多器官受累以及疱疹病毒再活化等综合判断。DIHS 的临床特征为用特定药物 2~6 周内迟发性发热、皮损, 停药后临床症状仍持续甚至加重, 实验室指标进行性恶化<sup>[5-6]</sup>。日本将 HHV-6 DNA 复制检测列为诊断金标准, 其他亚洲国家及欧洲则作为辅助诊断标准<sup>[7]</sup>。

本文 2 例 DIHS 在抗结核治疗 2~6 周内出现发热、皮损、淋巴结肿大、血液学异常等临床特征符合 DIHS 诊断, 器官受累主要为肝脏、心肌及多发浆膜腔积液。2 例 DIHS 初期无明显

显嗜酸性粒细胞增高,但均提示低球蛋白血症,与文献报道 DIHS 患者早期存在以 B 细胞及免疫球蛋白明显减少为特征的免疫抑制一致,提示低球蛋白血症可作为本病的早期诊断参考<sup>[2,8]</sup>。DIHS 的早期诊断是治疗成功的关键,抗结核治疗几周内出现发热、皮疹患者应高度怀疑 DIHS,确诊后立即停用致敏药物,采取对症、抗过敏治疗及保护受损脏器功能综合治疗均治愈。糖皮质激素治疗 DIHS 存在争议,本文 1 例系统应用糖皮质激素疗效显著。虽然激素治疗能减轻症状,保护脏器功能,但停药过程中易出现病情反复;另一方面糖皮质激素有使病毒再激活增强引起病毒感染扩散以及结核病恶化的可能。所以合理慎用糖皮质激素也是治疗的重点,应根据患者基础疾病、免疫功能状况、DIHS 病情综合评估风险及预后做出选择。此外,对此类患者应尽可能明确致敏药物以保证抗结核治疗方案的实施。

## 参考文献

- [1] Mansur AT, Pekcan Yasxar S, Gktay F. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: clinical and laboratory features [J]. *Int J Dermatol*, 2008, 47(11): 1184-1189.
- [2] Hirahara K, Kano Y, Mitsuyama Y, et al. Differences in immunological alterations and underlying viral infections in two well-defined severe drug eruptions [J]. *Clin Exp*

*Dermatol*, 2010, 35(8): 863-868.

- [3] Ivan G, Maira T, Guglielmo B. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2010, 10(1): 49.
- [4] Kumari R, Timshina DK, Thappa DM. Drug hypersensitivity syndrome [J]. *Indian J Dermatol Venerol Leprol*, 2011, 77(1): 7-15.
- [5] 王琼, 冯义国, 许美凤, 等. 药物超敏反应综合征 23 例临床分析 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2013, 27(5): 475-477.
- [6] 姚唯一, 潘倩, 张安平. 药物超敏反应综合征的研究进展 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2013, 27(8): 843-845.
- [7] Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection [J]. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2007, 33(1/2): 124-133.
- [8] 耿孙梅, 王俊民, 曾维惠, 等. 药物超敏反应综合征并发巨细胞病毒感染 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2010, 39(4): 231-233.

(收稿日期: 2014-12-15 修回日期: 2015-02-06)

• 短篇及病例报道 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.13.054

# 复方甘草酸二铵胶囊致重症低钾血症及横纹肌溶解 1 例及文献复习

李丹丹, 刘 扬, 庞妮燕<sup>△</sup>

(河南大学淮河医院内分泌科, 河南开封 475002)

[中图分类号] R685.5

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2015)13-1870-02

甘草酸二铵是中药甘草有效成分的第 3 代提取物, 具有较强的抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用, 被广泛应用于临床。本文报道 1 例由于服用复方甘草酸二铵胶囊引起的重度低钾血症和横纹肌溶解, 并对相关文献进行复习。

## 1 临床资料

患者女, 66 岁, 农民, 平素体健。体检发现空腹血糖 7.8 mmol/L, 并有肝功能轻度异常, 给予口服“二甲双胍片 0.25 mg, 每天 3 次”治疗半月, 复查肝功能显示丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 82 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 76 U/L, 遂停用二甲双胍, 行饮食控制, 口服“复方甘草酸二铵胶囊 0.15 mg, 每日 3 次”治疗, 1 周后逐渐出现双下肢无力、行走困难、嗜睡, 急诊入院, 查血钾 1.2 mmol/L, 以“低钾血症”收住本科, 入院查体: 体温 36.5℃, 呼吸每分钟 20 次, 心率每分钟 85 次, 血压 130/75 mm Hg, 身高 152 cm, 体质量 39 kg, 体质量指数 16.88 kg/m<sup>2</sup>, 一般情况较差, 两肺呼吸音粗, 心脏听诊无异常。双上肢肌力 4 级, 下肢肌力 3 级, 伴触痛, Trousseau 征和 Chvostek 征阳性。四肢肌张力减退, 腱反射减弱, 病理征阴性。入院后急查血常规: 白细胞 11.84 × 10<sup>9</sup>/L, 中性细胞 82.24%;

血生化: K<sup>+</sup> 1.20 mmol/L, Na<sup>+</sup> 141.00 mmol/L, Cl<sup>-</sup> 85.00 mmol/L, Cr 38.0 μmol/L, BUN 5.19 mmol/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 40.00 mmol/L, AST 494 U/L, 肌酸激酶 (CK) 16 730 U/L, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 1 210 U/L, 乳酸脱氢酶 (LDH) 2 030 U/L, α-羟丁酸脱氢酶 (HBDH) 518 U/L, 肌钙蛋白 I (cT-NI) 0.24 ng/mL (参考值 0.00~0.04), 尿常规示潜血 +++, 蛋白 ++, pH 7.0, 未见红细胞; 血 pH 7.589, PCO<sub>2</sub> 48 mm Hg, BE 23.10 mmol/L; 其他检查结果: 血钙 1.88 mmol/L, PTH 190.5 pg/mL (参考值 12.00~88.00), 甲状腺功能、皮质醇节律及 24 h 尿皮质醇、立卧位肾素-血管紧张素-醛固酮水平均正常。凝血常规、免疫 8 项、补体 C3、补体 C4、免疫球蛋白正常。因检验条件限制, 未进行尿肌红蛋白检测。心电图示: QT 延长, ST 段下降, T 波低平, 并出现 U 波。肾上腺 CT 未见异常。诊断: 低钾血症 (极重度)、低钙血症、横纹肌溶解症、代谢性碱中毒。患者因经济原因在血钾正常, 一般情况好转后出院, 出院后应用胰岛素控制血糖。1 个月后复查血钾 3.6 mmol/L, 尿常规正常。

## 2 讨论

2.1 病例分析 患者为老年女性, 无高血压史, 检测血中皮质