

袋,为了减少患者的痛苦,可能增加了利多卡因的使用剂量),另外多部位局部麻醉(可能 2 个及以上部位),均可导致麻醉药剂量控制不精准而出现药物过量。

肝脏代谢是利多卡因的主要清除途径(70%以上),代谢受肝血流量的限制。代谢产物大部分失去活性,但是 4-羟-2,6-二甲基丙氨酸-乙基甘氨酸二甲苯胺(MEGX)和甘氨酸二甲苯胺(GX)具有中枢神经毒性^[6]。GX 主要由肾脏代谢,肾功能受损时,GX 半衰期延长,易产生蓄积而引起中枢神经毒性^[6]。老年人肝血容量减少,肾功能减退,利多卡因半衰期延长,清除率降低。短时间大剂量使用利多卡因更易致药物蓄积产生毒副作用^[4,6],从而出现精神症状。年龄对利多卡因药代动力学有显著影响,老年人对利多卡因敏感性增强,且肾功能减退,应警惕 GX 蓄积产生毒性^[6],本文中 2 例患者年龄偏大,尽管检查肝功能正常,可能是处于代偿状态,药物清除率较年轻人降低,可能年龄越大,药物清除率越低,越易药物蓄积产生毒副作用。

为减少心脏起搏器植入术中利多卡因过量的不良反应的发生,建议:(1)避免高浓度,局部麻醉用 1%利多卡因或 1%普鲁卡因,或者在使用 2%利多卡因时加用肾上腺素针剂同时注射减少局部吸收;(2)严格掌握用量,不超过 4.5 mg/kg 或

300 mg;(3)防止大剂量药物注入血管内,局部麻醉时应注意抽取回血;(4)应考虑并注意年龄、肝肾功能等对利多卡因药代动力学的影响;(5)应具备有抢救设备,术后至少要观察 12 h。

参考文献

- [1] 陈文彬,潘祥林. 诊断学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2004:71-72.
- [2] 王怀良,陈凤荣. 临床药理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:297.
- [3] 高学敏,王永炎,国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知-中药卷[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:153-154.
- [4] 丁菊华. 老年人安装起搏器时利多卡因局部麻醉致精神障碍 1 例[J]. 心脏起搏与心电生理杂志,1995,9(1):47.
- [5] 中华医学会. 临床技术操作规范——心电生理和起搏分册[M]. 北京:人民军医出版社,2009:49.
- [6] 宋建国. 利多卡因药物动力学及用药方案[J]. 皖南医学院学报,1986,5(4):293-296.

(收稿日期:2015-12-08 修回日期:2016-01-03)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.10.054

以急性肝衰竭和溶血为特征的肝豆状核变性 1 例*

李慎杰,张 苓,钟 萍,彭建华,吴昭君,陈礼刚[△]
(西南医科大学附属医院神经外科,四川泸州 646000)

[中图分类号] R575.3

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2016)10-1439-02

肝豆状核变性是一种以铜代谢障碍为主的常染色体隐性遗传病,临床上较为少见。肝豆状核变性合并急性溶血性贫血的患者更为罕见,其病情凶险,误诊率高,病死率高,早期明确诊断是取得良好预后的关键。现将本院收治的 1 例以急性肝衰竭和溶血为特征的肝豆状核变性患者的诊治情况,现报道如下。

1 临床资料

患者,女,13 岁,因“巩膜、皮肤黄染 4 d,发热 1 d”于 2013 年 5 月 10 日入院。入院前 4 d,无明显诱因出现巩膜黄染,后逐渐发展为全身黄染,伴酱油色小便。入院 1 d 前出现发热,呈间歇性,体温为 38.0~39.6℃,退热后体温可降至正常水平,大便黄色。个人史、家族史无特殊。查体:体温 38℃,脉搏 110 次/min,呼吸 22 次/min,血压 110/70 mm Hg,全身皮肤金黄,巩膜黄染,肝在肋缘下 3 cm 可扪及,质硬。辅助检查血红蛋白 47 g/L,网织红细胞 0.287×10¹²/L;骨髓穿刺提示中晚红比例增高;尿酸原 4 阳性;谷氨酸氨基转移酶 133 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 103 U/L,总胆红素 671.4 μmmol/L,直接胆红素 484.8 μmmol/L,间接胆红素 186.6 μmmol/L,清蛋白 25.6 g/L,胆碱酯酶 2 587 U/L;凝血酶原时间 25.8 s,凝血酶原时间活动度 34%,活化部分凝血酶时间 83.3 s,凝血酶时

间 25.1 s,纤维蛋白原 1.07 g/L;铜蓝蛋白 118 mg/L,复查铜蓝蛋白 153 mg/L,24 h 尿铜排泄量 796 μg/24 h,复查 24 h 尿铜排泄量 288 μg/24 h,裂隙灯下可见双眼角膜边缘后弹力层有黄绿色角膜色素环,宽约 1 mm。磁共振成像(MRI)提示:肝硬化,脾大,腹腔积液,肝实质可见多发结节,肝内外胆管未见扩张,头颅未见确切异常。Coombs 试验阴性。肝炎病毒、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯病毒、EB 病毒、艾滋病毒、弓形虫、梅毒、自身免疫性肝炎均阴性,两次血培养均无细菌生长,C 反应蛋白(CRP)6.0 mg/L。诊断为肝豆状核变性。主要采用驱铜治疗,青霉胺和二巯丙磺钠促进铜排泄,硫酸锌减少铜吸收。输血纠正贫血,多烯磷脂酰胆碱、还原型谷胱甘肽、促肝细胞生长素等保肝退黄促进肝细胞生长,低铜饮食等。治疗后患者肝功能逐渐恢复正常,黄疸消退,临床治愈出院,随访 22 个月未见复发。

2 讨 论

肝豆状核变性是一种以铜代谢障碍所致的以肝硬化和基底节损害为主的常染色体隐性遗传病,人群发病率为 1/10 万至 3/10 万^[1]。致病基因定位于 13 号染色体长臂远端(13q14.3),该基因主要在肝脏表达,表达产物为 P 型铜转运 ATP 酶(ATP7B),ATP7B 位于肝细胞高尔基体^[2]。ATP7B 基因突

* 基金项目:四川省卫生科研课题(130360)。 作者简介:李慎杰(1989—),在读硕士,主要从事神经内科研究。 △ 通讯作者,E-mail:chenligang@163.com。

变,ATP7B 合成障碍,造成肝细胞不能将铜转运到高尔基体与 $\alpha 2$ -球蛋白合成铜蓝蛋白,血中游离铜水平升高,且铜不能通过胆道排出体外而在肝内沉积,主要沉积在肝细胞溶酶体内,因肝细胞可储存正常肝铜水平 50 倍以上的铜,因此患者在 6 岁以前很少发病,一般到青春期前后,肝内储存的铜已超过肝的最大极限,溶酶体破裂,肝细胞自溶坏死。铜释放入血,可在角膜巩膜缘的角膜后弹力层沉积形成典型的角膜色素环,以及在双侧大脑基底节豆状核对称性沉积,引起神经、精神和肌肉症状,在肾脏沉积则引起肾脏损害,约 17% 的患者可出现急性溶血性贫血^[3]。肝豆状核变性发生急性溶血性贫血的具体机制尚未阐明,可能机制如下:(1)由于大量铜释放入血,直接损伤红细胞膜,红细胞变形能力下降,脆性增加,在循环中受机械损伤被破坏^[4-5],且易被单核-巨噬细胞吞噬;(2)铜氧化红细胞膜的巯基,抑制谷胱甘肽还原酶活性,红细胞抗氧化能力下降,自由基对血红蛋白及红细胞膜造成损伤;(3)铜对 G-6-PD,ATP 酶及多种糖分解酶有抑制作用。

该患者主要表现为肝大,肝生化指标、凝血功能异常,影像学提示肝实质损害伴间质水肿,故考虑急性肝衰竭;患者有高热,酱油色小便,血红蛋白进行性下降,网织红细胞升高,骨髓穿刺提示中晚红比例增高,Coombs 试验阴性,且患者无出血表现,故考虑急性溶血性贫血。患者巩膜、皮肤黄染,胆红素升高,尿胆素原 4 阳性,大便黄色,MRI 提示无胆道梗阻,故黄疸为肝细胞黄疸和溶血性黄疸共同参与,不考虑梗阻性黄疸。两次查铜蓝蛋白均降低,两次查 24 h 尿铜排泄量均升高,且查见角膜色素环。患者血象不高,CRP 正常,两次血培养无细菌生长,常见嗜肝病毒、弓形虫、自身免疫性肝炎均阴性,不考虑常见微生物及其他原因引起的肝损害和溶血。综上所述,肝豆状

核变性诊断明确。肝豆状核变性是目前少数能用药物治疗且效果较好的遗传代谢性疾病之一,其治疗效果好坏与诊断早晚密切相关。肝豆状核变性合并急性肝衰竭和急性溶血性贫血,误诊率高,病死率高,早期诊断是取得较好疗效的关键。作者体会:对于 11 岁左右的患者,出现不明原因肝功能损害,在短期内呈快速进展,进行性加重,合并溶血,尤其是 Coombs 试验阴性的溶血,在排除常见肝功能损害的原因(感染,酗酒,淤血,淤胆,药物,毒物,免疫,脂肪肝等因素)后可考虑到遗传性疾病肝豆状核变性的可能。

参考文献

- [1] Sharma S, Toppo A, Rath B, et al. hemolytic anemia as a presenting feature of wilson's disease; a case report[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2010, 26(3): 101-102.
- [2] Bose S, Sonny A, Rahman N. A teenager presents with fulminant hepatic failure and acute hemolytic anemia[J]. Chest, 2015, 147(3): e100-104.
- [3] El Raziky MS, Ali A, El Shahawy A, et al. Acute hemolytic anemia as an initial presentation of Wilson disease in children[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2014, 36(3): 173-178.
- [4] Liapis K, Charitaki E, Delimpasi S. Hemolysis in wilson's disease[J]. Ann Hematol, 2011, 90(4): 477-478.
- [5] 王文虎, 吴国栋, 熊昌清, 等. 暴发性肝豆状核变性合并溶血性尿毒综合征 1 例[J]. 肝脏, 2013, 16(12): 864-864.

(收稿日期:2015-12-15 修回日期:2016-01-18)

(上接第 1434 页)

互影响,大多数学生反映诊治疾病有一定难度,有畏难情绪,但是如果学生相互讨论、抽丝剥茧,还是能够正确诊断并研讨出合理的治疗方案。(2)各个学生分析和解决问题的能力不一,设计病案时不能考虑到每一位学生^[4]。个别简单的问题,学生利用网络资源可以找到答案,学习和应用能力较强的学生觉得丧失了独立思考的机会,直接复制、粘贴就行,无需再讨论,挑战性不高。(3)PBL 教学法占用学生的业余时间较多^[5],少数学生易产生懈怠行为。对于临床病案中较难的问题,要从海量信息中找到答案,学生往往需要查找和研读大量文献资料,并且去伪求真,归纳总结,才能正确回答问题,整个过程繁琐且费时,少数学生根本不查找资料,也不主动参与讨论,坐等其他组员解决问题或者查看其他同学分享的资料。(4)学生习惯于 LBL 教学方法,对新的教学方法尚需一段时间磨合和接受,部分学生仍希望老师牵着一部一部的走,要求老师系统讲解和给予答案。比如:有学生提出不会看性激素六项检测结果,理由是上课时没有教过如何看检测结果表格,实际上只要稍微认真研究性激素六项检测结果表格,绝大多数都可以看懂,说明该类学生不肯动脑,完全依赖教师填鸭式教学。(5)其他因素:师生比例、教师教学技巧和毕博教学平台等都会影响 PBL 教学法的实施。

综上所述,临床病案 PBL 教学法能提高学生《生殖药理学》考试成绩,并对学生综合学习能力有所帮助。在现有的条件下,大多数课程中尚未开展 PBL 教学模式,学生亦习惯于传

统教育的社会大环境下,宜循序渐进式推广 PBL 教学法,宜精不宜多^[6-7],以利于培养有一定的独立思维和临床实用能力的应用型人才。

参考文献

- [1] 侯一峰, 周艳春. PBL 与能力培养[J]. 医学教育探索, 2007, 6(2): 111-112.
- [2] 胡明冬, 徐剑斌. 医学教育实施 PBL 教学法的优缺点[J]. 重庆医学, 2010, 39(16): 2145-2146.
- [3] 普珍, 韩志英, 王聚乐. 在药理学教学中开展病案讨论教学的体会[J]. 中国药事, 2010, 24(5): 516-518.
- [4] 魏俊妮, 张雪军, 郑金梅, 等. PBL 教学法在预防医学专业教学中的应用[J]. 中国高等医学教育, 2009(1): 35-36.
- [5] 李静, 严琴琴. PBL 教学法在全科医学妇产科临床教学中的应用研究[J]. 重庆医学, 2010, 39(6): 752-753.
- [6] 周乐, 罗世英, 覃冬云, 等. PBL 教学法在临床药理学病案讨论课中的应用研究[J]. 中国高等医学教育, 2012(11): 13-14.
- [7] 陈静, 李树清, 张颖, 等. 以病案为基础的 PBL 教学法在病理生理学教学中的应用[J]. 重庆医学, 2014, 43(20): 2677-2678.

(收稿日期:2015-12-11 修回日期:2016-01-13)