

移植后,被动免疫预防性地使用 Ig,能够减少巨细胞病毒感染性疾病的发生。相关研究表明,Ig 作为预防巨细胞病毒感染的药物,效果良好^[12]。大量的巨细胞病毒 Ig 能够在一定程度上降低巨细胞病毒的初次发病率,减少肾脏移植术后巨细胞病毒机会感染。目前更昔洛韦的使用较为普遍,它通过巨细胞病毒 UL97 基因编码的胸苷激酶转化为活性三磷酸化物,渗入病毒 DNA 阻止病毒复制,抑制病毒 DNA 聚合酶的活性,其有效率可达 80%~90%^[13]。

巨细胞病毒感染可表现为两种形式:巨细胞病毒复制及巨细胞病毒性疾病。巨细胞病毒复制为无症状的巨细胞病毒感染,巨细胞病毒性疾病即表现出临床症状的巨细胞病毒感染。目前,预防巨细胞病毒感染有两种措施^[14]:普遍性预防及抢先治疗,前者是指在肾移植后 14 d 内开始对高危受者或所有受者给予普遍预防性治疗,即口服更昔洛韦 0.5 g/d,持续 3 个月;后者是指对检测到早期病毒复制的肾移植受者在出现症状前进行抢先治疗。普遍预防治疗能明显减少巨细胞病毒感染引起的淋巴组织增生、细菌感染及总病死率,还能减少急性排斥反应的发生,并且避免巨细胞病毒感染对移植术及受者生存率的影响^[15]。但是,普遍性预防所导致的迟发性巨细胞病毒性疾病和巨细胞病毒血症是临床上难以回避的问题。抢先治疗疗程短,降低了抗病毒药物的不良反应,减少了药物费用,但对实验室条件要求较高,而且定期监测巨细胞病毒的复制情况费用高,需要患者有较好的依从性。目前,已有诸多研究肯定预防性治疗能降低肾移植术后巨细胞病毒性疾病的发病率、急性排斥反应发生率及总病死率。普遍预防治疗与抢先治疗减少巨细胞病毒性疾病发病率的作用明显,但在减少巨细胞病毒感染的间接影响方面,普遍预防治疗优于抢先治疗。但具体采用何种方案,各移植中心应根据巨细胞病毒性疾病的发病率、实验室条件、机会感染及急性排斥发生率等情况做个体化决定。

综上所述,肾移植术后的巨细胞病毒性肝炎发病率低,临床少见,其临床症状并无特异性,若不能明确诊断、对症治疗,移植后的人肾存活质量将会受到严重的影响。因此,对肾移植手术后巨细胞病毒性肝炎的深入认识与有效的防治策略,将有助于改善肾移植受者和移植器官的长期存活率。

参考文献

- [1] Saidi RF, Hejazii kenari SK. Clinical transplantation and tolerance: are we there yet[J]. *Int J Organ Transplant Med*, 2014, 5(4):137-145.
- [2] 赵奇,廖贵益. 肾移植术后巨细胞病毒感染的诊断与防治进展[J]. *器官移植*, 2014, 5(6):392-395.

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.049

- [3] Dong B, Wang Y, Wang G, et al. A retrospective study of cytomegalovirus pneumonia in renal transplant patients [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5):1111-1115.
- [4] Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus [J]. *J Pathol*, 2015, 235(2):288-297.
- [5] 朱建锋,卢勤红. 肾移植围术期检测 CMV-PP65 抗原的意义[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2014, 28(6):470-471.
- [6] 陈劲松. 肾移植受者术后预防性抗巨细胞病毒治疗的体会[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2013, 22(5):451-452.
- [7] De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, et al. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(1):118-126.
- [8] Hu JH, Zhao H, Huang YP, et al. Opportunistic posttransplantation virus infections in renal transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(10):3715-3719.
- [9] 臧红,朱冰,游绍莉,等. 成人巨细胞病毒性肝炎临床表现及病理特点分析[J]. *实用预防医学*, 2012, 19(11):1684-1686.
- [10] 李莎莎,谭林,高学武,等. 成人巨细胞病毒感染致亚急性肝衰竭 1 例[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(7):547-548.
- [11] Gabardi S, Asipenko N, Fleming J, et al. Evaluation of Low- versus High-Dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in High-Risk renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2015, 99(7):1499-1505.
- [12] Fernández-Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immunomonitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation [J]. *Clin Transl Immunology*, 2014, 3(2):e12.
- [13] Griffiths P, Lumley S. Cytomegalovirus [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2014, 27(6):554-559.
- [14] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation [J]. *Transplantation*, 2010, 89(7):779-795.
- [15] 陈兰兰,倪安平,崔京涛,等. 肾移植后巨细胞病毒感染的先驱治疗和普遍预防方案的荟萃分析[J]. *中华器官移植杂志*, 2014, 35(4):216-220.

(收稿日期:2016-03-11 修回日期:2016-05-15)

大活络胶囊致皮肤瘙痒肝功能异常 5 例

谭 瑞,廖祖松,李雪峰[△]

(重庆市巴南区人民医院药剂科 401320)

[中图分类号] R96

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2016)21-3021-03

大活络胶囊是活血化瘀的中成药,主要作用为祛风止痛、除湿豁痰、舒筋活络,用于缺血性中风引起的偏瘫,风湿性关节炎

(风湿痹证)引起的疼痛、筋脉拘急腰腿疼痛,以及跌打损伤引起的行走不便和胸痹心痛证。根据说明书,少数患者出现口

干、大便偏干、胃部短暂不适等不良反应。根据 2013 年 11 月收治的 5 例服用大活络胶囊后出现皮肤瘙痒(部分伴有肝功能损伤)的病例,笔者对其用药情况进行分析,以减少不良反应、保证用药安全,促进合理用药。

1 临床资料

患者 1,男,58 岁,因“车祸伤致左膝关节疼痛肿胀、功能障碍 1 d”于 2013 年 10 月 7 日入院。入院后即给予大活络胶囊(口服,每次 1 g,每日 3 次)以舒筋活络、减少疼痛。11 月 8 日患者诉躯干及四肢皮肤瘙痒,阵性发作,夜间较为明显,一般在皮肤温暖时发作,持续数十分钟至数小时不等。查体未见明显皮疹。11 月 8 日发现皮疹后请临床药师会诊,建议停用大活络胶囊,清洁皮肤,症状缓解。肝功能检查结果,10 月 8 日:天门冬氨酸氨基转移酶(AST)27 U/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)62 U/L, γ -谷氨酰转肽酶(GGT)65 U/L;10 月 24 日:ALT 42 U/L,AST 55 U/L,GGT 146 U/L。

患者 2,女,55 岁,因“车祸致腰背部受伤疼痛活动障碍 3 h”于 2013 年 10 月 13 日入院。入院后即给予大活络胶囊(口服,每次 1 g,每日 3 次)舒筋活络、减少疼痛。10 月 28 日患者皮肤瘙痒,无皮疹、红斑、阵性发作,考虑与胶布及敷贴导致皮肤过敏可能有关,继续观察;10 月 31 日背部皮肤瘙痒,短暂发作,查体温正常,未见明显皮疹,怀疑与使用大活络胶囊有关,嘱其暂停使用,给予伊巴斯汀(口服,每日 1 片)对症治疗,注意观察;11 月 12 日患者皮肤瘙痒情况无明显好转,仍诉阵性皮肤瘙痒,继续对症处理;11 月 19 日患者皮肤瘙痒较前明显好转。肝功能检查结果,10 月 14 日:ALT 19 U/L,AST 26 U/L,GGT 43 U/L;10 月 20 日:ALT 44 U/L,AST 62 U/L;10 月 27 日:ALT 80 U/L,AST 70 U/L;11 月 1 日:ALT 69 U/L,AST 39 U/L。

患者 3,男,38 岁,因“圆钢砸伤致右足疼痛、肿胀 4 h”于 2013 年 10 月 16 日入院。入院后即给予大活络胶囊(口服,每次 1 g,每日 3 次)舒筋活络、减少疼痛。10 月 29 日患者肝功能出现异常,未感其他不适。11 月 5 日,给予谷胱甘肽(静脉注射 1.2 g,每日 1 次),甘草酸二胺(静脉注射 150 mg,每日 1 次)保肝治疗,11 月 11 日临床药学考虑患者肝功能异常与患者口服大活络胶囊有关,立即停药,患者肝功能逐渐好转。肝功能检查结果,10 月 17 日:ALT 14 U/L,AST 22 U/L,GGT 17 U/L;10 月 24 日:ALT 67 U/L,AST 100 U/L,GGT 26 U/L;11 月 6 日:ALT 66 U/L,AST 92 U/L,GGT 28 U/L;11 月 12 日:ALT 70 U/L,AST 52 U/L,GGT 26 U/L。

患者 4,男,51 岁,因“高处坠落伤致腰背部疼痛活动受限 4 h”于 2013 年 10 月 5 日入院。入院后即给予大活络胶囊(口服,每次 1 g,每日 3 次)舒筋活络、减少疼痛。10 月 16 日患者切口周围接触胶布的位置瘙痒,较前明显,考虑系胶布导致皮肤过敏反应。10 月 19 日背部皮肤瘙痒,夜间较明显,予乙醇涂擦后缓解。10 月 23 日患者仍诉瘙痒,给予葡萄糖酸钙注射液(静脉滴注 10 mL,每日 1 次)和地塞米松磷酸钠注射液(静脉滴注 1 mL,每日 1 次)抗过敏治疗。10 月 25 日患者皮肤瘙痒情况较前加重,蔓延至四肢,阵性发作,无皮疹、风团、发热等。持续数十分钟后可减轻。10 月 27 日加用伊巴斯汀片(口服 10 mg,每日 1 次)与玉屏风颗粒(口服 1 袋,每日 3 次)。11 月 11 日患者出院,因给予激素治疗皮疹较前稍减轻。但期间皮疹原因未明,未停止口服大活络胶囊。肝功能检查结果,10 月 6 日:ALT 17 U/L,AST 28 U/L,GGT 23 U/L;10 月 11 日:ALT 38 U/L,AST 129 U/L,GGT 47 U/L。

患者 5,男,36 岁,因“冲压伤致右手毁损伤 1 h”于 2013 年

10 月 24 日入院。清创术后 10 月 25 日给药大活络胶囊(口服,每次 1 g,每日 3 次)舒筋活络、减少疼痛。10 月 30 日患者出现皮肤瘙痒,无皮疹、红斑。10 月 31 日给药葡萄糖酸钙、左西替利嗪片等抗过敏治疗。11 月 10 日患者仍诉全身瘙痒,抗过敏治疗无好转。11 月 11 日临床药师会诊,考虑瘙痒与口服大活络胶囊有关,停止口服药物,观察病情变化。11 月 20 日患者诉瘙痒逐渐减轻,洗澡刺激时瘙痒明显加重。肝功能检查结果,10 月 25 日:ALT 29 U/L,AST 30 U/L,GGT 19 U/L;11 月 12 日:ALT 109 U/L,AST 86 U/L,GGT 51 U/L;11 月 18 日:ALT 56 U/L,AST 26 U/L,GGT 52 U/L。

2 讨论

2013 年 11 月,骨外科病区向药学部反映病区多人住院期间发生皮肤瘙痒,疑似药物不良反应。收到消息后本科室立即上报本院药事管理与药物治疗学委员会,经讨论后决定暂停该药物的临床使用,并上报不良反应。重庆市食品药品监督管理局、重庆市不良反应中心专家立即来本院调查大活络胶囊引起的不良反应。专家听取情况汇报,查看库房药品的储存情况,召回药品说明书,了解药品的采购途径及骨外科大活络胶囊消耗情况,并查看相关病程记录及用药记录后,表示可初步排除药品质量问题引起的不良事件,系药品本身固有的不良反应。

本科室临床药师分析,出现皮肤瘙痒的患者均因外伤近期服用活血化痰药物大活络胶囊,在服用后发生皮肤瘙痒并伴有不同程度的肝功能异常,且停药后瘙痒症状及肝功能受损状况也有所缓解。大活络胶囊的主要成分包括:红参、白术、甘草、熟地黄、当归、何首乌、龟甲、乳香等多种中药成分。本科室临床药师结合大活络胶囊中何首乌的相关不良反应报道,怀疑为大活络胶囊引起的不良反应^[1-3]。何首乌是蓼科蓼族何首乌属多年生缠绕藤本植物,有多种药理作用,是临床上应用广泛的一味传统中药。但近年其引起的肝毒性报道不断增多,引发临床的广泛关注^[1-3]。然而,有研究表明,何首乌引发肝损伤不良反应的概率与发病人群的性别、年龄均无明显关系,服用含有何首乌的中成药、何首乌饮片生品和炮制品等均可能引起肝功能损伤,可能与其中含有的某些引起肝损伤的成分有关。有些不良反应案例具明显的家族性趋势,推测可能与肝药酶遗传多态性或免疫损伤有关;具体的毒性反应物质基础及机制目前尚不清楚,需进一步开展研究^[4-8]。因为目前国内有大活络丸引起瘙痒不良反应的报道,所以笔者怀疑本次发生的 5 例药物不良反应是由大活络胶囊引起的^[9-10]。当然,因为大活络胶囊成分复杂,所含成分总共有 20 多种,因此也不排除其他成分引起肝功能受损的情况。因为中成药成分复杂,很多不良反应尚不清楚,故建议临床医生在使用该药时注意:(1)严格按照说明书规定使用,严禁超说明书用药;(2)除缺血性中风引起的偏瘫外,其他患者应用该药的疗程应控制在 15 d 内;(3)由于该药主要成分“何首乌”具有肝脏毒性,肝功能异常的患者应避免选用该药。对用药疗程超过 10 d 的患者应在用药前检查肝功能,在用药期间也应监测肝功能,发现肝功能异常应及时处理;医生应在应用该药患者病历中留下患者的联系方式,以便进行药物安全性回访;医生、护士发现患者出现瘙痒、肝功能损伤等不良反应,应及时上报并做好病程记录,以尽可能保证临床用药安全性。

参考文献

- [1] 庞晶瑶,柏兆方,牛明,等.基于“有故无殒”的何首乌对正常和肝损伤大鼠的毒性与保护作用对比研究[J].药学报,2015,50(8):973-979.

[2] Lei X, Chen J, Ren J, et al. Liver damage associated with polygonum multiflorum thunb. : a systematic review of case reports and case series[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015(2015):459749.

[3] 宋海波, 杜晓曦, 郭晓昕, 等. 基于中医药古籍的何首乌安全性及风险因素分析[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 985-988.

[4] 张力, 杨晓晖, 邓媛媛. 何首乌及其制剂国外安全性信息的评价与思考[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(18): 2414-2418.

[5] 王涛, 王佳颖, 江振洲, 等. 何首乌水提物大鼠连续灌胃给药 28 d 肝毒性研究——胆汁淤积相关性分析[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(10): 1445-1450.

[6] 王涛, 王佳颖, 周植星, 等. 何首乌水提物大鼠连续灌胃给药 28 d 肝毒性研究——胆汁淤积相关机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(11): 2163-2167.

[7] Lin L, Lin H, Zhang M, et al. A novel method to analyze hepatotoxic components in Polygonum multiflorum using ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. J Hazard Mater, 2015(299): 249-259.

[8] Zhang Y, Ding T, Diao T, et al. Effects of polygonum multiflorum on the activity of cytochrome P450 isoforms in rats[J]. Pharmazie, 2015, 70(1): 47-54.

[9] 张巧艳, 郑汉臣, 张汉明, 等. 中成药临床不良反应及原因分析[J]. 药学实践杂志, 1999, 17(4): 237-239.

[10] 王宇光, 史新元, 金锐, 等. 基于不良反应/事件文献分析的骨科中成药安全用药通则规律的初步研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1192-1197.

(收稿日期: 2016-03-12 修回日期: 2016-05-16)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.050

以左髋部疼痛和发热为主要症状的 1 例布氏杆菌病报道

刘艳伟¹, 孟爱霞^{2△}, 杨雷³

(1. 承德医学院附属医院骨伤科, 河北承德 067000; 2. 承德市中心医院中西医结合科, 河北承德 067000; 3. 承德市中心医院放射科, 河北承德 067000)

[中图分类号] R516.7

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2016)21-3023-02

布氏杆菌病是由布氏杆菌引起的一种人畜共患传染病, 该病的发生、发展与细菌感染、内毒素和变态反应有关, 全身几乎所有组织和器官均可受侵^[1], 但单纯侵及髋部肌肉未见临床报道。现将临床遇到的 1 例布氏杆菌侵及髋部肌肉的病例报道如下。

1 临床资料

患者, 女, 33 岁, 农民, 主因“左髋部疼痛伴间断发热 2 周”入院。患者于 2 周前无明显诱因出现左髋部疼痛及间断发热, 翻身及活动受限, 左髋部疼痛剧烈, 口服吲哚美辛无明显缓解, 体温最高达 39.1℃, 多在午后发热, 无明显间歇期, 热退时伴有少量出汗, 偶有咳嗽, 上述症状反复出现, 就诊于当地医院, 诊断“腰椎间盘突出症、肺炎”, 给予头孢曲松及丹参注射液静脉滴注, 发热较前缓解, 左髋部疼痛无明显改善, 后就诊承德医学院附属医院骨伤科, 门诊以“左髋部疼痛原因待查”收入院。患者精神可, 睡眠较差(因疼痛), 饮食及大小便正常。既往体健, 否认肝炎、结核病史, 否认高血压、冠心病、糖尿病等病史, 否认外伤、手术史, 无药物、食物过敏史。查体: 体温 38.2℃, 脉搏 74 次/分钟, 呼吸 19 次/分钟, 血压 110/70 mm Hg。神志清晰, 言语流利, 背入诊室, 全身浅表淋巴结无肿大, 颈软, 无抵抗, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音, 肝、脾肋下未扪及, 脊柱外形无明显侧弯畸形, 左髋部及左臀部无红肿, 腰部无明显压痛, 左侧臀部肌肉紧张, 存在深压痛, 左侧腹股沟压痛, 皮温正常, 左侧“4”字试验阳性, 左下肢直腿抬高试验阴性, 左侧拇指背伸力 5 级, 双下肢膝、跟腱反射正常, 双侧 Babinski 征阴性。神经系统查体无明显阳性体征。疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS) 8 分。入院后查血常规: 白细胞计数 $7.8 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $4.86 \times 10^{12}/L$, 尿常规、肝肾功能、类风湿 3 项、红细胞沉降率、C 反应蛋白、抗链球菌溶血素“O”、抗核抗体谱均未见异常, 胸部 X 线片、消化系及泌尿系彩超均

未见异常, 查骨盆正位 X 线片未见明显异常(图 1), 髋部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示: 左侧髋肌(图 2)及髂腰肌均见长 T2 信号(图 3)。



图 1 骨盆正位 X 线片

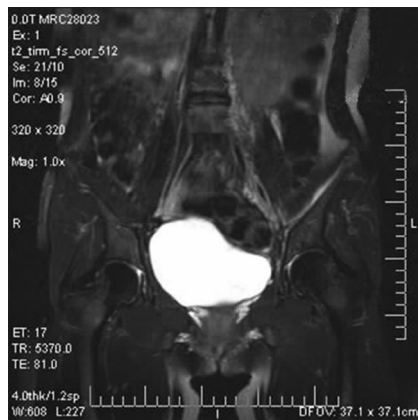


图 2 左侧髋肌外缘条形长 T2 信号影