

皮肤过敏的患者换用无染料的华法林过敏症状减轻^[1]。故这种特异性药物不良反应机制复杂,可能包含免疫及非免疫性因素。免疫引起的药物反应要求活化宿主免疫,然而非免疫皮肤不良反应更常见。非免疫皮肤不良反应可能因华法林剂量过度,药物毒性累积,药物的相互作用或先前的皮肤不良反应恶化。在此例患者中,这种不良反应一部分原因可能是因非活化成分不同如染料,换用国产华法林后过敏症状减轻,极有可能是因为国产华法林和进口华法林所使用的染料不同。

在换用其他香豆素类衍生物或不含染料的华法林,患者皮肤过敏症状仍再发并且患者不适用新型口服抗凝药抗凝时可以考虑其他口服抗凝药,如茴苄二酮抗凝治疗。有案例成功用茴苄二酮抗凝治愈华法林诱导的皮肤过敏症状^[1]。茴苄二酮如香豆素类衍生物一样,通过抑制维生素 K 依赖的凝血因子活性而达到抗凝作用,但是茴苄二酮具有肝肾毒性及少数皮肤症状等不良反应,茴苄二酮在与其他药物如香豆素类衍生物合用时,易引起药物间的相互作用^[5]。故若给以茴苄二酮抗凝,用药前必须检查肝功能,在肝功能无明显异常的前提下才能启用茴苄二酮抗凝,服药后要定期复查肝功能和血象。但茴苄二酮生产商较少,供应有限。美国胸科医师学会(ACCP)推荐心脏瓣膜病行机械瓣置换术后推荐使用维生素 K 拮抗剂抗凝优于其他抗凝剂,故不推荐换用新型口服抗凝药,而低分子肝素等其他抗凝剂的抗凝效果有待进一步考察,但在患者同意的情况下可以考虑换用茴苄二酮抗凝治疗^[6]。

对于需要长期抗凝治疗而新型口服抗凝药物不适用,给以华法林(规格 3 mg/片,芬兰)抗凝后皮肤过敏者可尝试换用国

产华法林(规格 2.5 mg/片,上海信谊制药厂),或换用其他香豆素类衍生物如双羟基香豆素抗凝治疗,若皮疹症状仍再发,在患者同意的前提下,则可以考虑换用茴苄二酮抗凝治疗。

参考文献

- [1] Spyropoulos AC, Hayth KA, Jenkins P. Anticoagulation with anisindione in a patient with a warfarin-induced skin eruption[J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(4): 533-536.
- [2] Adams CW, Pass BJ. Extensive dermatitis due to warfarin sodium(Coumadin)[J]. *Circulation*, 1960, 22: 947-948.
- [3] Mooney T, Joseph P. purple toes syndrome following stroke thrombolysis and warfarin therapy[J]. *Intern Med J*, 2014, 44(1): 107-108.
- [4] Sahu KK, Varma SC. Warfarin induced skin necrosis[J]. *Indian J Med Res*, 2016, 143(4): 528-529.
- [5] Freedman MD, Olatidoye AG. Clinically significant drug interactions with the oral anticoagulants[J]. *Drug Safety*, 1994, 10(5): 381-394.
- [6] Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): S7-47.

(收稿日期:2016-11-22 修回日期:2017-01-27)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.11.052

丙型肝炎患者干扰素治疗后由亚临床甲减转为甲亢的 1 例报道

易宣孜,戴丽芬,金醒昉[△]

(昆明医科大学附属延安医院老年病科 650000)

[中图分类号] R581.1

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)11-1581-02

丙型肝炎病毒的感染及感染后干扰素的治疗与甲状腺功能障碍关系密切,其可引起自身免疫的紊乱,从而引起甲状腺功能的障碍。故在确诊丙型肝炎病毒感染及应用干扰素治疗后,均需密切关注甲状腺功能,以便能及时及时发现甲状腺疾病的发生。本文报道 1 例丙型肝炎病毒感染干扰素治疗后,由亚临床甲减转为甲亢患者的诊治过程。

1 临床资料

患者,女,46 岁,1992 年行剖宫产,有输血史,2010 年体检时,发现丙型肝炎抗体定性阳性,未予治疗,未定期检测肝功能,2011 年体检发现甲状腺囊腺瘤,2015 年 6 月 25 日因“反复乏力 1 月余,头晕 1 周”入院,查丙型肝炎 RNA 定量测定: 2.65×10^3 IU。肝功能示球蛋白 36.6 g/L、白球比 1.09、前清蛋白 110 mg/L、天门冬氨酸氨基转移酶 45 U/L。腹部 B 超示:肝损伤,门静脉及脾门静脉内径增宽,脾稍大,符合肝硬化声像。上腹部 CT 示:脾稍大,脾静脉、门静脉增粗;肝静脉、下腔静脉 CTA 未见明显异常。甲状腺功能测定示:TSH 5.25 mIU/L、TG > 500 ng/mL、 T_3 1.27 μ g/L、 FT_3 5.5 pmol/L、 T_4 109.4 μ g/L、 FT_4 14.67 pmol/L。甲状腺超声检查:(1)甲状腺

左侧叶无回声结节,多考虑胶质潴留性囊肿;(2)甲状腺右侧叶囊实混合性结节,多考虑囊腺瘤;(3)双侧颈部未见明显肿大淋巴结声像。诊断为:(1)慢性丙型肝炎肝硬化;(2)亚临床甲减;(3)慢性非萎缩性胃炎;(4)甲状腺囊肿;(5)乳腺囊性增生病。于 2015 年 6 月开始应用聚乙二醇干扰素 50 μ g/d 皮下注射,共治疗 6 个月,因患者使用利巴韦林后出现全身红色丘疹,伴瘙痒,考虑为过敏,故未继续用利巴韦林。2016 年 1 月因感冒自停干扰素,停药后逐渐出现易饥、消瘦,心悸、怕热、多汗,体质量下降约 5 kg,于 2016 年 3 月 22 日就诊本院,以“甲状腺功能亢进症、慢性丙型肝炎病毒性肝炎”收住。甲状腺功能示:TSH 0.01 mIU/L、 T_3 2.54 μ g/L、 FT_3 16.32 pmol/L、 T_4 175.3 μ g/L、 FT_4 55.78 pmol/L、 RT_3 1.02 ng/mL、anti-TPO 260.3 IU/mL、TG 90.54 ng/mL、TRAb(-)。肝功能:球蛋白 33.7 g/L、白球比 1.11、前清蛋白 127 mg/L、总胆红素 29.6 μ mol/L、直接胆红素 12.2 μ mol/L、间接胆红素 17.4 μ mol/L。血常规:白细胞 3.41×10^9 /L。甲状腺超声:甲状腺双侧叶多发液实性结节(多考虑结节性甲状腺肿声像);甲状腺显像示双叶甲状腺弥漫性肿大,摄得功能增强,提示“甲状腺功能亢进”。腹部 B 超

示:肝实质损伤声像。心超示:(1)左室舒张功能减退;(2)轻度三尖瓣返流;(3)永存左上腔。甲状腺摄碘率检查示:2 h 甲状腺摄碘 131 19.8%;4 h 甲状腺摄碘 131 32.8%;24 h 甲状腺摄碘 131 71.5%,24 h 摄碘率高于正常,提示“甲亢”。

2 讨论

研究证明,丙型肝炎病毒感染后会自身免疫的紊乱,从而引起甲状腺功能的障碍^[1]。即使没有干扰素治疗,甲状腺功能减退等甲状腺自身免疫紊乱引起的甲状腺功能障碍在丙型肝炎患者中常见^[1]。

丙型肝炎病毒感染后引起的甲状腺功能障碍中,引起亚临床甲减的概率最高,甲亢的概率最低^[2]。研究表明,患者对丙型肝炎病毒的曝光时间或相应丙型肝炎病毒基因型和病毒载量,类型和剂量的治疗并不与甲状腺功能障碍的发展有关^[3]。在丙型肝炎病毒感染后常应用干扰素治疗,从而易引起甲状腺功能障碍。女性是干扰素治疗容易出现甲状腺功能亢进异常的一个危险因素,而抗病毒周期越长,甲状腺功能亢进异常的发生率也越高^[4]。部分患者在应用干扰素治疗后,会引起 TSH 的改变,TSH 异常的患者的甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺刺激免疫球蛋白(仅甲亢患者)也会明显增高^[5]。有些学者研究示甲状腺功能异常后给予对症治疗,甲亢病例治疗后症状缓解,停药后随访甲功恢复正常,自身抗体转阴,但研究中仍有部分患者甲功恢复缓慢。且另有研究示,超过一半的干扰素所致甲状腺功能障碍的患者会发展成为永久性的甲状腺疾病^[3];甲状腺功能障碍,亦能对丙型肝炎病毒感染疾病的发展产生作用,自身免疫引起的甲状腺功能障碍与甲状腺功能正常的丙型肝炎病毒感染患者比,丙型肝炎病毒 RNA 表达的水平更高^[2],故患者的甲状腺功能障碍与丙型肝炎互相影响。

由此选择予该患者 I¹³¹ 治疗甲亢,以避免因停用干扰素等

药物及甲状腺功能障碍本身对丙型肝炎疾病发展的推动。有研究显示病毒的曝光时间或相应丙型肝炎病毒基因型和病毒载量,类型和剂量的治疗并不与甲状腺功能障碍的发展有关,故丙型肝炎病毒感染干扰素治疗后引起自身免疫的紊乱,才是引起甲状腺功能障碍的主要原因。该患者丙型肝炎病毒感染后及应用干扰素 α ,均出现了不同的甲状腺功能障碍,故在确诊丙型肝炎病毒感染及应用干扰素治疗后,均需关注甲状腺功能,以便能及时发现问题发生。

参考文献

- [1] Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection[J]. *Thyroid*, 2006, 16(16):563-572.
- [2] Mao XR, Zhang LT, Chen H, et al. Possible factors affecting thyroid dysfunction in hepatitis C virus-infected untreated patients[J]. *Expe Ther Med*, 2014, 8(1):133-140.
- [3] Themistoklis V, Vasiliadis T, Panagiotis A, et al. Thyroid dysfunction and long-term outcome during and after interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C[J]. *Annals Acad Med Sing*, 2011, 40(9):394-400.
- [4] 汤颖, 全会标. 干扰素治疗慢性丙型肝炎致甲状腺功能异常的特征与影响因素分析[J]. *江苏医药*, 2015, 41(11):1335-1336.
- [5] Abdel-Kader ME, Azmy MK, Hassan MA, et al. Thyroid function in patients with chronic hepatitis C virus infection under interferon therapy[J]. *J Egyptian Society Parasitol*, 2012, 42(3):145-150.

(收稿日期:2016-10-11 修回日期:2017-01-16)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.11.053

青年原发性肝癌致非胰岛细胞肿瘤性低血糖 1 例并文献复习

莫泽伟¹, 冯清春², 陈道雄¹

(1. 海南省人民医院内分泌科, 海口 570311; 2. 海南省海口市第三人民医院神经内科 571100)

[中图分类号] R589.1

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)11-1582-03

低血糖症是多病因引起的血糖浓度过低,以交感神经兴奋和脑功能障碍为主要特征的综合征。胰腺外肿瘤诱发的低血糖症称为非胰岛细胞肿瘤性低血糖(non-islet cell tumor hypoglycemia, NICTH),临床上 NICTH 并不常见,部分肿瘤患者以顽固性低血糖为肿瘤首表现,临床医师对于此类患者低血糖的病因认识不足,易造成误诊、漏诊^[1]。本文报道 1 例以顽固性低血糖为首表现的青年原发性肝癌致 NICTH 患者的临床表现、诊治经过,并结合相关文献进行分析讨论。

1 临床资料

患者,男,34 岁,因“反复饥饿感、乏力 1 个月,神志不清 0.5 h”于 2015 年 3 月 13 日入院。患者入院前 1 个月反复出现饥饿感、乏力,多于夜间发作,每日发作 2~5 次,进食后 10 余分钟症状缓解,无伴大汗、心悸、头晕,无神志不清、精神异常。入院 0.5 h 前,于凌晨睡眠中突发神志不清、惊声尖叫、烦

躁不安,由家人送至本院急诊科,查指尖血糖 0.7 mmol/L,同时查静脉血浆葡萄糖 0.6 mmol/L,诊断“低血糖昏迷”,给予静脉注射 50% 葡萄糖 60 mL,5 min 后患者症状完全缓解,复查指尖血糖 3.0 mmol/L,给予持续静脉滴注 5% 葡萄糖后入住本科。起病以来有食欲缺乏,上腹胀。既往有慢性乙型病毒性肝炎病史 16 年,慢性胃炎史 1 年,否认糖尿病、甲状腺疾病及曾服用降血糖、抗甲亢药物,否认嗜酒史。入院查体:体温 36.4℃,脉搏 64 次/分,呼吸 20 次/分,血压 116/74 mm Hg。神志清楚,对答切题,皮肤黏膜无黄染,未见肝掌和蜘蛛痣。心肺听诊无异常。腹平软,右肋下 4 cm 可触及肝脏,质韧,无压痛,肝区有叩痛,左肋下 1 cm 可触及脾脏,质韧,无压痛,移动性浊音阴性。双下肢无水肿。四肢肌力 5 级,病理反射未引出。辅助检查:入院时查血浆葡萄糖 1.8 mmol/L,同时查胰岛素小于 0.19 μ U/mL(正常参考值 2.45~10.06 μ U/mL),C-肽 0.018