

丹参药物热误诊为聚乙二醇化干扰素 α -2b不良反应1例

顾生旺, 江海洋, 周曙, 刘欢(解放军第八二医院 感染内科, 江苏 淮安 223001)

摘要: 本文报道1例30岁男性慢性乙型肝炎患者, 在皮下注射聚乙二醇化干扰素 α -2b的同时静脉滴注丹参注射液后出现反复发热, 经确诊为丹参注射液导致的药物热。停用丹参注射液后继续进行干扰素治疗, 随访8个月, 患者体温无异常。提示临床中应该重视中药针剂引起的药物热, 不能主观臆断为聚乙二醇化干扰素 α -2b的流感样综合征。

关键词: 丹参; 药物热; 误诊; 聚乙二醇化干扰素; 不良反应

A case of Salvia miltiorrhiza caused drug fever misdiagnosed as an adverse drug reaction of pegylated interferon α -2b

GU Sheng-wang, JIANG Hai-yang, ZHOU Shu, LIU Huan (Department of Infectious Diseases, the 82nd Hospital of the People's Liberation Army, Huai'an 223001, Jiangsu Province, China)

Abstract: A 30-year-old male patient with chronic hepatitis B who suffered with recurrent fever during the period of treatment with a combination of subcutaneous injection of pegylated interferon α -2b and intravenous drip of Salvia miltiorrhiza injection was diagnosed as drug fever caused by Salvia miltiorrhiza injection after careful observation and examination. Stopping the use of Salvia miltiorrhiza injection but continuous use of interferon alone resulted in the recovery of normal body temperature of the patient. This normal temperature was keeping during the follow-up time of 8 months. This suggests that drug fever caused by traditional Chinese medicine injection should be paid more attention and should not arbitrarily be diagnosed as influenza-like syndrome caused by pegylated interferon α -2b.

Key words: Salvia miltiorrhiza; Drug fever; Misdiagnosis; Pegylated interferon; Adverse drug reactions

丹参药物热误诊为聚乙二醇化干扰素 α -2b不良反应较罕见, 如不能及时确诊, 必然会影响慢性乙型肝炎患者的正规抗病毒治疗, 值得临床重视, 本院收治1例患者, 现报告如下。

1 病例资料

1.1 主诉 患者男, 30岁。因体检发现HBsAg阳性12年, 肝功能反复异常4年, 于2015年7月21日诊断“慢性乙型肝炎”入院。

1.2 现病史 患者于2011年11月10日查肝功能: ALT 46 U/L, AST 25 U/L; HBV DNA $> 5 \times 10^7$ IU/ml; 腹部彩色超声显示肝胆脾未见明显异常。2013年5月曾于广州市南方医院就诊, 诊断为轻度慢性乙型肝炎, 未行抗病毒治疗。2014年10月23日于上海瑞金医院查肝功能: ALT 53 U/L, AST 30 U/L; HBV DNA 2.74×10^7 IU/ml; HBV DNA基因型为C型; 肝脏活组织检查病理报告示个别汇管区少量淋巴细胞浸润, 炎

症0/4级, 纤维化0/4级; 免疫组织化学及特殊染色示肝细胞HBsAg(+), HCV(-), IV型胶原(-), 未行抗病毒治疗。2015年5月9日于本院检查肝功能: ALT 130 U/L, AST 57 U/L; 因调动工作, 临时用异甘草酸镁150 mg/d, 还原型谷胱甘肽1.8 g/d, 静脉滴注12天后, 肝功能正常, 停药半个月。2015年6月6日检查肝功能ALT 95.4 U/L, AST 46 U/L。

1.3 入院后诊疗经过 入院后查体一般状况良好, 未见肝掌、蜘蛛痣, 巩膜无黄染, 全身浅表淋巴结未触及, 心肺听诊无明显异常, 腹平软, 全腹无压痛, 肝、脾肋下未及, 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常, 下肢无水肿, 血、尿及粪常规正常。2015年7月21日晚首次皮下注射聚乙二醇化干扰素 α -2b 80 μ g, 口服吡喹酮美辛肠溶片50 mg, 体温未升高; 7月22日上午静脉滴注还原型谷胱甘肽(1.8 g/d)、前列地尔(2 ml/d)及丹参(250 ml/d)(安徽天洋药业有限公司, 批号1504028); 23日8:10体温38.4 $^{\circ}$ C, 口服吡喹酮美辛肠溶片25 mg, 降温7小时; 23日晚患者脸部及上胸部皮肤潮红, 体温39.6 $^{\circ}$ C, 口服异丁苯丙酸0.2 g(布洛芬)后退热; 24日10:51再次输注丹参等, 13:50起高热不退, 精神

差、夜间睡眠不好,患者拒绝使用地塞米松,先后使用喜炎平(江西青峰药业,批号2015010203)125 mg,热毒宁(江苏康缘药业,批号2015009201)20 ml,维生素C 5.0 g及吡哌美辛片100 mg,21:00渐渐退热;25日停用所有输液后未发热,26日起继续输注还原型谷胱甘肽(1.8 g/d)及前列地尔(2 ml/d),无发热;7月28日皮下注射聚乙二醇化干扰素 α -2b 80 μ g并口服吡哌美辛肠溶片25 mg,未发热,8月4日至10月28日共13次皮下注射聚乙二醇化干扰素 α -2b 80 μ g,未口服吡哌美辛肠溶片,随访100日未再发热。

1.4 既往史 患者2003年10月体格检查发现为乙型肝炎病毒携带,因多次肝功能轻度异常或肝组织病理检查无明显炎症与纤维化,一直未实施抗病毒治疗。无烟酒嗜好,否认高血压及糖尿病史,否认输血史,否认药物食物过敏史,无手术外伤史。

1.5 辅助检查 2015年7月21日检查肝功能:ALT 136.5 U/L,AST 57 U/L;肾功能及血糖正常;乙型肝炎病毒血清学标志物:HBsAg 50844.1 IU/ml,HBcAg 4570.8 CI,HBcAb 100.2 CI;HBV DNA 6.95×10^7 IU/ml;肝纤维化指标及甲状腺功能正常;胸片示肺纹理增多;腹部彩色超声示肝脏体积正常,表面光整,回声均匀,边锐,血管清晰,胆囊壁厚度3 mm,毛糙,脾脏体积正常,门静脉宽度12 mm;声触诊组织量化检测右肝前叶深度40 cm处,避开血管,剪切波速度1.53 m/s,提示肝纤维化。

2 讨论

本例患者为慢性乙型肝炎肝纤维化,有明确指征应用干扰素抗病毒、丹参抗肝纤维化。干扰素常见发热等不良反应^[1,2],抗生素常导致药物热^[3,4],丹参致药物热的发生率为3.2%~8.47%^[5-11],其机制^[12]主要为丹参化学成分复杂,其药材含酚类、树脂、鞣酸、多糖、多肽和水溶性蛋白质等,在提取、浓缩及灭菌等过程中长时间受热,酚类聚合成多羟基大分子物质,杂质不易完全去除,易和蛋白质形成复合体,与体内组织蛋白结合,获得免疫原性,发生病理性免疫反应,同时丹参中水溶性植物蛋白还可刺激机体产生排斥性免疫反应等^[7]。如果将丹参药物热误诊为干扰素不良反应会直接影响乙型肝炎患者的抗病毒治疗,不及时停用丹参还会引起更严重的不良反应^[5]。

目前药物热的诊断多根据用药史、临床表现、停用或替代可疑致热药物及激发试验等综合判断。对于接受多种药物治疗出现可疑药物热者,可每天停用1种药物,最好首先停用最易引起药物热的药物,密切观察体温变化与停药的关系;若停用疑似致热药物后,体温降至正常,应考虑药物热^[13]。

对于此病例的体会如下:①应对发热原因深入研究、全面分析并及时明确,不能主观臆断体温升高就是干扰素的不良反应。②药物热发病机制复杂,常与感染性发热混

淆,诊断困难。临床医生对不明原因的发热应在早期鉴别诊断中考虑到药物热,早期识别有助于减少药物不良反应,降低医疗成本^[4]。③佩乐能和派罗欣是目前常用的聚乙二醇化干扰素 α -2a注射剂,佩乐能活性为 9×10^7 /mg,80 μ g相当于 5.6×10^6 U,分子量小,分布全身,不易复发,半衰期40小时,停药后14天药物作用消失,一旦发生药物不良反应容易控制;派罗欣活性 3.2×10^6 /mg,135 μ g相当于 1.9×10^6 U,分子量大,不能全身分布,易复发,半衰期80小时,停药后28~56天药物作用消失,一旦发生药物不良反应不易控制;两种聚乙二醇化干扰素对HBcAg和HBcAb的血清学转换效果无统计学差异,选药时应更多地关注药物的不良反应,保证患者治疗的依从性^[15-19]。④临床药师对药物热的及时诊断可发挥重要的作用^[20-22],医生和护士要重视并经常深入临床巡视,及时发现药物的不良反应,第一时间做出尽可能准确的判断,加强药物不良反应相关文献与药品说明书的学习,确保患者用药有效安全。

参考文献

- [1] 金瑞,郭新会,徐志强,等. IFN- α 1b治疗核苷(酸)类似物经治未达满意终点的CHB多中心疗效分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2014,6(4):63-67.
- [2] 唐红梅,陈钊,王新华,等. 聚乙二醇干扰素致患儿不良反应的特点及护理[J]. 护理学杂志,2010,25(5):35-36.
- [3] 刘正印,吴梓涛,盛瑞媛. 药物热40例临床分析[J]. 中国实用内科杂志,2000,20(6):364-365.
- [4] 路亘. 常用抗生素致药物热临床分析[J]. 健康必读(中旬刊),2013,12(1):319-320.
- [5] 陈令允. 活血化瘀类中药注射液的临床应用与安全性分析[J]. 中医药信息,2013,30(1):107-109.
- [6] 潘丽,曹芳,朱月皓. 丹毒常规疗法和分别联用丹参两种注射剂型疗效比较[J]. 安徽医药,2015,19(3):576-577.
- [7] 孔祥柏. 丹参制剂不良反应因素研究[J]. 现代养生,2015,(2):61-62.
- [8] 陈霞. 中药注射剂不良反应特点分析及预防对策[J]. 海峡药学,2012,24(2):260-261.
- [9] 潘慧琴. 活血化瘀类中药注射液的临床使用分析[J]. 内蒙古中医药,2014,33(15):69-70.
- [10] 刘德友,涂飏. 35例药品不良反应报告分析[J]. 实用中西医结合临床,2011,11(5):85-86.
- [11] 吴宏卫,蔡琳,陈仁昊. 220人次中药注射剂不良反应临床监测分析[J]. 海峡药学,2013,25(12):211-213.
- [12] 史亦丽,李美英,朱倩,等. 复方丹参注射液致药物热的原因探讨[J]. 药物不良反应杂志,2001,3(2):87-89.
- [13] 赵妍,康红军,王彬,等. 药物热的诊断思维(附二例报告)[J]. 临床误诊误治,2014,27(1):64-67.
- [14] 张治然,吴媛媛,刘晋,等. 丹参川芎嗪注射液不良反应52例分析[J]. 临床军医杂志,2014,42(11):1204-1205.
- [15] 陈铿,张爱民,谢敏,等. 聚乙二醇干扰素 α -2a与聚乙二醇干扰素 α -2b治疗慢性乙型肝炎疗效对比分析[J]. 临床消化杂志,2013,25(3):174-175,185.
- [16] 侯玉香,雷兴琼,任江南,等. 聚乙二醇干扰素 α -2a及聚乙二醇干

- 扰素 α -2b治疗慢性乙型肝炎临床研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2012,21(7):646-648.
- [17] 戚勋, 戚越纯, 张琴, 等. 恩替卡韦叠加聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎患者48周疗效及安全性[J]. 中华传染病杂志,2013,31(3):181-182.
- [18] 朱小荣, 于锋, 王坚. 聚乙二醇干扰素 α -2a与恩替卡韦辅助慢性乙型肝炎的临床疗效及安全性比较[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(10):1-2.
- [19] 刘秋红. 聚乙二醇干扰素 α -2a在HBsAg阳性慢性乙型肝炎患者中的应用及疗效观察[J]. 大家健康,2015,9(2):409.
- [20] 江广武, 黄燕洪, 邱卓婵. 临床药师会诊和干预一例药物热患者治疗的临床实践[J]. 中国医院用药评价与分析,2015,15(5):676-678.
- [21] 方忠宏, 李崎, 吕小群. 药师对一例药物热患者的相关用药分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2015,15(3):425-427.
- [22] 陈燕, 赵春坦. 我院药物热62例临床分析[J]. 实用医技杂志,2015,22(10):1105-1107.
- 收稿日期: 2015-10-30

顾生旺, 江海洋, 周曙, 等. 丹参药物热误诊为聚乙二醇化干扰素 α -2b不良反应1例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(3):123-125.

· 消息 ·

《中国肝脏病杂志(电子版)》征稿启事

《中国肝脏病杂志(电子版)》为国家卫生和计划生育委员会主管、人民卫生出版社主办的肝病病学专业学术电子期刊,是一本在载体形式上与纸媒体相互补充的多媒体光盘期刊(CD-ROM)。本刊以电子期刊特有的表现形式,运用影视语言和多媒体技术登载有关肝脏病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等,图文声像并茂,是广大肝病病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种肝脏病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果,以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、论著、指南、继续医学教育、经验交流、短篇报道、综述、临床病理讨论、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目:

(1)继续医学教育(视频);

(2)临床病理讨论(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针,紧跟国际医学发展趋势,及时反映我国肝病临床和科研工作的重大进展,促进国内外肝病病学学术交流。

本杂志为季刊,逢季末月20日出版。每期定价20元,全年定价80元。

本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)收录,且拥有中华人民共和国国家新闻出版广电总局等多种网上查询路径。

通讯地址:北京市朝阳区京顺东街8号《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部

邮编: 100015

电话: 010-84322058

传真: 010-84322059

网址: www.j-ditan.com

Email: editordt@126.com