

7 Young A, Quandt Z, Bluestone JA. The balancing act between cancer immunity and autoimmunity in response to immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(12): 1445-1452

8 Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1749-1755

9 Varricchi G, Galdiero MR, Tocchetti CG. Cardiac toxicity of immune checkpoint inhibitors: cardio-oncology meets immunology [J]. *Circulation*, 2017, 136(21): 1989-1992

10 胡扬, 李娇菊, 孙雯娟, 等. 帕博利珠单抗致免疫性心肌炎 1 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(14): 1600-1602

11 Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint-inhibitors and cardiovascular toxicity [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): e447-e458

12 免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识(2020版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(20): 1027-1038

(2022-02-15 收稿 2022-04-18 修回)

亚胺培南西司他丁致 顽固性呃逆 1 例

詹志红^{1,2} 张云琛¹

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院药剂科 福建漳州 363000;

2. 福建省晋江市医院药学部)

关键词 亚胺培南西司他丁; 顽固性呃逆; 药品不良反应; 病例报告

中图分类号: R978.1 文献标识码: B

文章编号: 1005-0698(2022)06-0429-02

DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.06.013

1 病例资料

患者,男,77岁,60 kg,2020年8月26日因“活动后气喘5月余,加重2月”就诊入院。患者既往高血压病史3年,口服苯磺酸氨氯地平片降压治疗,血压波动于120~140/70~80 mmHg;16年前45%重度烧伤,右股骨颈骨折;4年前两肺继发型肺结核,两侧结核性胸膜炎;既往有吡嗪酰胺片致肝酶升高史。否认吸烟史、饮酒史、输血史;否认青霉素类和头孢菌素类药物过敏史。入院检查:T 36.6℃,P 78次/min,R 20次/min,BP 130/78 mmHg;血常规:WBC $2.18 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ↓,N $0.90 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ↓,RBC $1.74 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ↓,Hb 58 g · L⁻¹ ↓,Plt $214 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;生化:尿素氮 9.06 mmol · L⁻¹ ↑,

SCr $108.4 \mu mol \cdot L^{-1}$,尿酸 $544.3 \mu mol \cdot L^{-1}$ ↑,CK 373.8 U · L⁻¹ ↑。骨髓常规示:骨髓增生活跃、粒系增生活跃,原始早幼粒细胞可见胞浆颗粒明显增多。红系增生,以晚幼红细胞为主,形态未见明显异常,成熟红细胞同血片。淋巴、单核细胞比例正常,全片共见巨核细胞大于500个。流式细胞学检查示原始细胞占3.5%。FISH检查阴性。染色体:正常核型。7月16日行胃肠镜检查示:食管平坦型病变性质待定;慢性萎缩性胃炎;十二指肠球部多发溃疡(疤痕期-活动期);结肠憩室。胸腹部CT示:拟诊两肺继发性肺结核复查较前变化不大;贫血性心脏改变,主动脉及冠状动脉钙化;胸腰椎退行性改变。入院诊断:①骨髓增生异常综合征(IPSS0.5分中危-1)。②高血压2级。③陈旧性肺结核。④全身多处烧伤植皮术后。

明确诊断后,给予沙利度胺 25 mg,po,tid 调节免疫;输注红细胞;司坦唑醇片 2 mg,po,tid;叶酸片 5 mg,po,tid;重组人促红素注射液 3 000 IU,iv,每周3次(tiw)促进造血等治疗。复查血常规:WBC $3.31 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ↓,N $1.09 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ↓,RBC $1.72 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ↓,Hb 53 g · L⁻¹ ↓,Plt $182 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;电解质未见明显异常。8月31日,予三氧化二砷(ATO)诱导治疗。9月4日,因化疗后疼痛加用塞来昔布胶囊 0.2 g,po,qd 止痛治疗。9月5日,患者出现发热,最高体温 38.2℃,伴活动后气喘,诉疼痛较前缓解。复查血常规:WBC $4.17 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N $2.45 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,RBC $1.67 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ↓,Hb 51 g · L⁻¹ ↓,Plt $142 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 3 g,ivd,q12h 抗感染治疗。9月6日,患者再次出现高热,T 39.2℃,诉疼痛较前缓解。降钙素原(PCT) 0.16 ng · ml⁻¹,C反应蛋白(CRP) 183.98 mg · L⁻¹ ↑。胸部CT示:两肺炎性病变伴双侧胸腔积液;贫血性心脏改变,主动脉及冠状动脉钙化。颅脑CT示:脑萎缩。18:00停用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠,改为注射用亚胺培南西司他丁钠(Merck Sharp & Dohme Corp. U. S. A.,批号:T000021)500 mg+0.9%氯化钠注射液 100 ml,ivd(滴速:50滴/min),q6h 抗感染治疗。9月7日6:00第三次输注注射用亚胺培南西司他丁钠约 10 min,患者出现呃逆。8:10查房,患者呃逆频率约 10次/h。患者及家属否认有进食过快或过饱、饮酒、摄入刺激性食物或饮料等情况。医嘱停用塞来昔布,加用氯丙嗪片 25 mg,po 对症处理。心脏超声示:左心房大、主动脉瓣退行性变、左室舒张功能减低、收缩功能正常。腹部CT示:肝周围新增少量积液,肝内胆外胆管扩张积气同前;肝内多发小囊肿;双肾多发小囊肿。电子喉镜检查未见明显异常。入睡后患者呃逆仍持续。9月8日8:20,患者诉昨日呃逆症状加重,频率为 10~15次/h。诊断为亚胺培南西司他丁相关不良反应。9:26停用注射用亚胺培南西司他丁钠,改为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠感染治疗。15:00患者呃逆症状开始好转,频率降至 8~10次/h,夜间呃逆频率为 5~8次/h。9月9日8:15查房,观察患者呃逆频率约 3~5次/h;晚间查房患者诉偶有呃逆。9月10日8:00查房,患者

诉昨日夜间入睡后未再出现呃逆症状,一般情况好,予出院。10月11日电话随访患者诉出院后未再出现呃逆症状。

2 讨论

本例患者因肺部感染使用头孢哌酮钠舒巴坦钠效果不佳,换用亚胺培南西司他丁,9月7日第3次输注约10 min出现呃逆症状,加用氯丙嗪片呃逆频率未减少,9月8日停药后呃逆频率逐渐减少,至9月10日完全消失。患者呃逆症状持续时间超过48 h,为顽固性呃逆^[1]。患者既往无药物过敏史,无呃逆相关胃肠道疾病史,无家族遗传病史,可排除疾病和自身原因所致。患者呃逆症状出现期间除注射用亚胺培南西司他丁,并用药品未对呃逆的频率产生影响,可排除并用药品的影响。查阅亚胺培南西司他丁说明书未提及呃逆不良反应。检索国内外相关文献发现3例类似报告,其中1例患者输注注射用亚胺培南西司他丁钠后出现呃逆症状持续3 d,且进行性加重,排除疾病因素,予雷尼替丁、甲氧氯普胺无效,减量后消失,关联性评价为可能^[2]。另一患者使用注射用亚胺培南西司他丁钠等治疗6 d,呃逆持续6 d,利他林治疗效果欠佳,停药后消失,10 d后再用再发,停用后呃逆消失,关联性评价为肯定^[3]。第3例患者输注注射用亚胺培南西司他丁钠第2天出现频繁阵发性呃逆,症状持续5 d,停药并给予巴氯芬片,2 d后呃逆症状消失,关联性评价为很可能^[4]。根据我国药品不良反应因果关系评价标准^[5],结合患者顽固性呃逆出现的时间、症状,以及文献报道,判断该患者发生的顽固性呃逆与注射用亚胺培南西司他丁使用的关联性为“很可能”。

β -内酰胺类抗菌药物可阻止 γ -氨基丁酸(GABA)与受体结合,干扰GABA的神经抑制作用,因为亚胺培南的母核中R取代基在C2位置有更多的氨基酸侧链,碱性最强,所以亚胺培南对GABA受体的亲和力大于其他 β -内酰胺类,更易导致神经毒性的发生^[6]。亚胺培南在炎症性脑膜情况下能很好地透过血脑屏障进入脑脊液(CSF)^[7],但在正常情况下难以进入CSF^[8]。现有证据显示,呃逆反射弧调节的有关神经递质包括中枢神经递质-氨基丁酸(GABA)^[9]。亚胺培南致顽固性呃逆的可能机制:亚胺培南进入CSF后,难以排出,致使与GABA受体结合多且消除慢,一方面持续释放兴奋性氨基酸,兴奋脊髓内单突触和多突触传递,使肌肉持续处于痉挛状态,出现呃逆,另一方面高级神经中枢对呃逆反射弧的抑制作用丧失,使呃逆持续^[2-4]。

对于该药品导致呃逆的治疗方案:停用或减量亚胺培南西司他丁^[2-4],如未缓解,可选择使用的药物包括:①巴氯芬^[10]或加巴喷丁^[11];②多巴胺受体阻断药^[12],如甲氧氯普胺、氯丙嗪和氟哌啶醇;③抗惊厥药^[12]等。

参 考 文 献

1 金晓仙,高旸. 顽固性呃逆研究进展[J]. 河南中医,

2014,34(05):987-989

- Lucena M, Andrade R, Cabello M, et al. Imipenem/cilastatin-associated hiccups [J]. *Ann Pharmacother*, 1992, 26(11): 1459
- 魏存才,吴凌东. 泰能致顽固性呃逆1例报告[J]. *医学理论与实践*, 2001, 14(7): 616
- 李琳. 注射用亚胺培南西司他丁钠致顽固性呃逆1例[J]. *中国药物应用与监测*, 2019, 16(2): 122-123
- 杨华,魏金,王嘉亿,等. 药品不良反应/事件报告评价方法研究[J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(10): 581-584
- 王欣然. 1例亚胺培南/西司他丁注射剂致癫痫的病例分析[J]. *北方药学*, 2019, 16(9): 195-196
- 戴维·吉尔伯特(著),范洪伟(译). 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 原著48版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2019:93
- 何礼贤,肖永红,陆权,等. 国家抗微生物治疗指南[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2017:207
- 王亚洲,高会军,杨新民,等. 抗焦虑抑郁药物对难治性食管反流病辅助治疗作用的临床研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(22): 42-43
- Polito NB, Fellows SE. Pharmacologic interventions for intractable and persistent hiccups: A systematic review [J]. *J Emerg Med*, 2017, 53(4): 540-549
- Grononger H, Cheng M. A case of persistent hiccups successfully managed with pregabalin [J]. *Prog Palliat Care*, 2015, 23(4): 224-226
- Rouse S, Wodziak M. Intractable hiccups [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(8): 51

(2021-12-16 收稿 2022-04-25 修回)

别嘌醇致 HLA-B * 5801 阴性患者中毒性表皮坏死松解症 1 例

胡润凯 韩伟超 谢保城 徐永祥
(东莞市人民医院药学部 广东东莞 523059)

关键词 别嘌醇;中毒性表皮坏死松解症;HLA-B * 5801;药品不良反应;病例报告

中图分类号:R983+.2 文献标识码:A

文章编号:1005-0698(2022)06-0430-03

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.06.014

1 病例资料

患者,女,68岁,因“咽痛1周,躯干红斑5天,面部红斑

基金项目:广东省医学科学技术研究基金[编号: B2020086];东莞市社会发展科技面上项目[编码:20211800903072]

通信作者:徐永祥 Tel: (0769) 28636399 E-mail: 61648235@163.com