

者一般不需调整剂量,但严重肾功能不全患者每日用量应少于 2 g。本例患者 C_{cr} 54.08 ml · min⁻¹, 肾功能轻微受损, 所以按常规剂量使用该药。检索中国期刊全文数据库及万方数据知识服务平台, 截止至 2020 年 12 月, 尚无关于头孢曲松/他唑巴坦致急性肝损伤的报道; 有头孢曲松引起药物性肝损伤的个案报道^[5,6], 机制不明^[7]; 无他唑巴坦引起肝损伤的报道。本例中急性肝损伤是由头孢曲松/他唑巴坦中哪一种成分引起尚不清楚。

本例患者为高龄老年女性, 肝肾功能减退, 对药物代谢能力减低, 易发生药物性肝损伤^[8], 后者由于缺乏用于诊断的特异性生物标志物, 常被临床医生漏诊或误诊^[9]。据报道, 老年药物性肝损伤占老年肝病的 20% 以上^[10]。另有文献报道, 女性更容易发生药物性肝损伤^[11,12]。本例提示, 临床使用头孢曲松/他唑巴坦过程中, 需要检测患者的肝功能, 警惕出现肝功能异常, 提高用药安全性, 尤其老年女性患者。

参 考 文 献

- 1 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820
- 2 Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7): 950-966
- 3 Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update[J]. Int J Mol Sci, 2015, 17(1): 14
- 4 《β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识》编号专家组. β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识(2020年版)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(10): 738-747
- 5 栗啸阳, 郭代红, 刘思源, 等. 13458 例头孢菌素类药物不良反应报告分析[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(3): 166-170
- 6 潘梁, 林东兴, 涂志辉. 头孢曲松钠临床应用不良反应 82 例分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(19): 113-114
- 7 Devarbhavi H, Andrade RJ. Drug-induced liver injury due to antimicrobials, central nervous system agents, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(2): 145-161
- 8 李旭, 于军. 老年人合理用药分析[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(7): 1789-1791
- 9 严婉妮, 程虹. 生物标志物在药物性肝损伤中应用的研究进展[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(6): 413-418
- 10 姬琛华, 张青青, 王晓媛, 等. 老年药物性肝损伤患者临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(3): 502-506

- 11 Suzuki A, Barnhart H, Gu J, et al. Associations of gender and a proxy of female menopausal status with histological features of drug-induced liver injury [J]. Liver Int, 2017, 37(11): 1723-1730
- 12 Amacher DE. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury [J]. Hum Exp Toxicol, 2014, 33(9): 928-939

(2020-12-31 收稿 2021-03-14 修回)

环孢素致罕见脑病 1 例

王琴琴^{1,2} 黄崇媚³ 罗环^{1,4} 吴佳琪¹ 高君伟¹
 (1. 上海交通大学附属第一人民医院临床药学科 上海 200080; 2. 商洛市中心医院药学部; 3. 上海交通大学附属第一人民医院血液科; 4. 浙江大学医学院附属第二医院)

关键词 环孢素; 伏立康唑; 药物相互作用; 罕见脑病
 中图分类号: R979.5 文献标识码: B
 文章编号: 1005-0698(2021)06-0422-03

1 病例资料

患者, 男, 28 岁, 体重 52 kg, 因“乏力、纳差、牙龈出血”于 2019 年 1 月 8 日就诊上海市第一人民医院血液科。骨髓涂片: 有核细胞增生活跃, 原幼细胞约占 52.5%, 确诊急性髓系白血病, 先后行 2 程标准 IA 方案[去甲氧柔红霉素 (IDA) 20 mg d1~3, 阿糖胞苷 (Ara-c) 100 mg, q12h, d1~7] 化疗, 完全缓解后, 于 2019 年 3 月 15 日行异基因造血干细胞移植, 先后予环孢素 (CsA) 胶囊 125 mg, po, bid, 服用 3 个月后, 减量为 100 mg, po, bid; 同时常规给予泊沙康唑口服混悬液 5 ml, po, tid 和伐昔洛韦片 600 mg, po, bid 预防真菌和病毒感染, 持续使用 3 个多月。4 月 5 日随访中对患者 C1236T 与 G2677T/A 两个位点进行基因监测, 发现均发生突变 (rs1128503: A>G, rs2032582: A>C/A>T)。5 月 23 日患者出现严重腹泻, 考虑为以胃肠道反应为主的 IV 度移植后抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD), 抗排异方案调整为: 甲泼尼龙 80 mg qd + CsA 70 mg bid + 麦考酚钠肠溶片 720 mg, po, bid + 巴利昔单抗 20 mg d1, 4, 9 + 间充质干细胞治疗。治疗 1 个月后患者腹泻好转, 抗排异方案调整为: 甲泼尼龙片 12 mg qd + CsA 胶囊 100 mg, po, bid + 麦考酚钠肠溶片 360 mg,

基金项目: 上海市科委医学引导类 (西医) 科技支撑项目 (编号: 194119698001)

通信作者: 高君伟 Tel: 15800393759 E-mail: gjwmhy@163.com

po, bid, 期间多次监测 CsA 血药浓度, 维持在 100 ~ 200 ng · ml⁻¹。

2019年10月18日, 患者因“咳嗽、咳白色黏痰, 高热(T_{max} 40℃)”再次入院治疗。查降钙素原(procalcitonin, PCT) 3.790 ng · ml⁻¹ ↑, 血清镁 0.14 mmol · L⁻¹ ↓。骨髓穿刺细胞形态、XY-荧光原位杂交(XY-fluorescent in situ hybridization, XY-FISH)均未见明显异常, 嵌合率 99.9%, MLL-ELL/内参基因: 低于检测限。提示该患者异基因造血干细胞移植(haematopoietic stem cell transplantation, HSCT)治疗后已经完全缓解。EB病毒DNA(EBV-DNA)阴性, 巨细胞病毒DNA(CMV-DNA)阴性。本次入院以抗感染治疗为主, 给予莫西沙星 400 mg, ivd, qd 经验抗感染治疗, CsA 胶囊(Novartis Pharma GmbH, 规格: 25 mg, 批号: KD9549) 100 mg, po, bid 单药抗排异, 奥美拉唑 40 mg, iv, qd 护胃治疗, 伐昔洛韦片 300 mg, po, bid 预防病毒感染, 复方氨基酸(15AA) 250 ml, ivd, qd 营养支持。检测 CsA 血药浓度为 133.8 ng · ml⁻¹。10月19日, 患者体温有所下降(38.6℃), PCT 1.159 ng · ml⁻¹, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 11.8 mg · L⁻¹, 肝肾功能无异常, T-SPOT 阴性; CsA 血药浓度为 122.6 ng · ml⁻¹。10月22日患者再次出现发热(T_{max} 38.8℃), 咳嗽、咳痰等症状, 血清钙 1.92 mmol · L⁻¹。胸部CT示: 右肺下叶背段、后基底段及左肺上叶炎症, 双肺支气管壁增厚。痰培养示: 大肠埃希菌。按照药敏结果调整抗菌药物为头孢哌酮钠/舒巴坦钠 3 g, ivd, q8h; 结合支气管壁增厚, 考虑可能与真菌感染相关, 加用伏立康唑片 200 mg, po, bid 抗真菌治疗。当日 CsA 血药浓度为 91.9 ng · ml⁻¹。10月24日, 晨起患者仍发热(T 38.6℃), PCT 1.05 ng · ml⁻¹, CRP >200 mg · L⁻¹, 肝肾功能无异常, 真菌 D-葡聚糖 913.5 pg · ml⁻¹。改为伏立康唑 200 mg, ivd, bid。当日中午 CsA 血药浓度高达 356.7 ng · ml⁻¹, 医师调整 CsA 胶囊剂量为 75 mg, po, bid。10月25日晚, 患者无诱因突然出现烦躁、激越、睡眠障碍, 小便失禁。查体: 双侧眼裂对称, 对光反射未见异常, 鼻唇沟对称, 颈部无抵抗, 四肢肌力 V 级。积极排查原因, 患者肝肾功能正常, PCT 0.96 ng · ml⁻¹ ↑, CRP 178.0 mg · L⁻¹ ↑。考虑上述精神症状可能由 CsA 剂量过大引起, 立即停药, 改为麦考酚钠肠溶片 180 mg, po, bid。并先后给予氯丙嗪注射液 25 mg im, 地西洋注射液 10 mg im 镇静, 奥氮平片 2.5 mg, po, qd 改善精神症状。患者不配合未能行头颅影像学检查。10月27日患者烦躁、激越较前稍减轻, 睡眠有所改善, 未再出现小便失禁, CsA 血药浓度 75.3 ng · ml⁻¹。10月28日, 患者仍伴咳嗽、咳痰, 偶出现胸闷, 体温波动在 38.0~38.5℃, 胸部CT影像学较前无明显改善。将头孢哌酮钠/舒巴坦钠换为美罗培南 1.0 g, ivd, q8h 抗感染治疗。实验室检查: PCT 0.86 ng · ml⁻¹, CRP 124 mg · L⁻¹, 真菌 D-葡聚糖 532.6 pg · ml⁻¹; 肝肾功能无异常。患者间断出现反应迟钝, 时有思绪紊乱、意识障碍, 测颅压正常, 头颅CT未见异常。神经内科会诊建议加用艾司西酞普兰 10 mg, po, qd。11月1日, 患者咳嗽、咳痰较前减轻, 体温恢复正常, 精神状态较前明显好转, 反应稍迟钝, 轻度嗜睡。停用奥氮平。CsA 血药浓度 0 ng · ml⁻¹。

11月4日, 患者对答切题, 精神症状完全恢复, 停用艾司西酞普兰。继续抗感染等治疗。患者此后未再使用 CsA, 也未再出现上述精神症状。

2 讨论

本例白血病患者行 HSCT 治疗后, 依据骨髓穿刺和相关病毒基因检测, 原发疾病完全缓解。本次入院伴随感染, 在抗感染治疗过程中伴随出现了罕见脑病症状。

该患者先后出现的烦躁、激越、小便失禁、反应迟钝、意识障碍等症状与 CsA 说明书中提到的罕见脑病(如意识模糊/障碍、甚至昏迷, 视听障碍, 运动失调, 偏瘫, 共济失调, 激越和睡眠障碍等)症状高度吻合; 10月24日中午患者 CsA 血药浓度 356.7 ng · ml⁻¹ 明显升高, 10月25日晚患者即出现罕见脑病症状, 用药与不良反应的出现存在合理的时间关系(见图1); 出现脑病症状后, 立即停用 CsA, 同时积极治疗; 随着其血药浓度下降上述症状逐渐减轻并消失; 此后患者未再使用 CsA, 也未再出现以上精神症状; 上述脑病症状不能通过疾病进展来进行充分解释, 其他并用药物中伐昔洛韦和美罗培南也有相关中枢不良反应, 尽管发生时间没有显著相关性, 但仍不能完全排除。综上分析, 依据药品不良反应关联性评价标准^[3], 该不良反应与 CsA 的关联性评价为“很可能”。

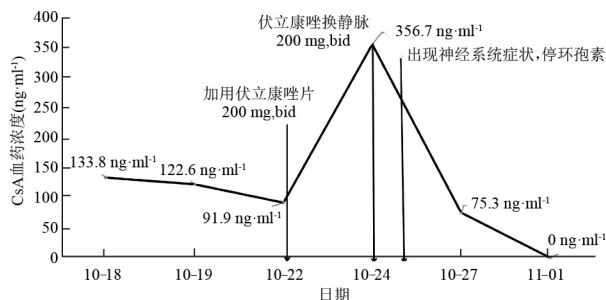


图1 CsA 血药浓度与神经系统不良反应发生时间关系轴

排除肝脏功能异常和饮食因素等因素后, 考虑 CsA 血药浓度突然升高与药物相互作用相关。国内外多项研究表明, 三唑类抗菌药物伏立康唑可抑制细胞色素 P450 同工酶的活性, 包括 CYP3A4、CYP2C19 和 CYP2C9, 而 CsA 为 CYP3A4 的底物, 两者合用时, CsA 体内代谢减慢, 血药浓度显著升高^[4-7]。也有报道表明同时使用伏立康唑可使 CsA 浓度升高 1.7 倍^[8]。该患者前期 CsA 血药浓度平稳, 加用伏立康唑后 CsA 血药浓度骤升(见图1), 随即出现神经系统症状。考虑药物相互作用是引起 CsA 血药浓度升高导致不良反应发生的关键因素。

正常情况下 CsA 不能透过血脑屏障, 研究表明, 在接受肝脏移植后产生痉挛患者的脑脊液中检测出 CsA 及其代谢物, 推测正是由于各种合并症破坏了血脑屏障, 如接受骨髓移植、合并严重感染、高血压、电解质紊乱、长期使用糖皮质激素等时, 可能会改变其血脑屏障通透性^[9-12]。该患者即存在上述情况。另外, Yanagimachi 等^[13]研究表明, ABCB1

C1236T 与 G2677T/A 位点的基因突变与神经毒性显著相关,主要是通过改变 P-gp 的表达水平来增加脑组织药物浓度。检测发现该患者 C1236T 与 G2677T/A 位点均发生突变,对 CsA 透过血脑屏障做了进一步解释。

临床在使用 CsA 过程中应加强血药浓度监测,CsA 脑病应以预防为主。排他性诊断和辅助头颅影像学检查是诊断 CsA 脑病的重要手段,目前认为^[12,14],CsA 引发的神经系统不良反应目前尚无特效治疗手段,主要措施是减量或停药,同时给予对症支持治疗如镇静、抗焦虑/抑郁,纠正电解质紊乱、补充大剂量丙种球蛋白等治疗,病情严重者予脱水降颅压,大多数预后良好。本文通过 1 例使用 CsA 治疗 HSCT 术后患者出现罕见脑病的不良反应案例,提醒临床警惕药物相互作用,同时为判断、处理这类不良反应提供临床经验。

参 考 文 献

- Masoumi HT, Hadjibabaie M, Vaezi M, et al. Evaluation of the interaction of intravenous and oral voriconazole with oral cyclosporine in iranian HSCT patients [J]. J Res Pharm Pract, 2017, 6(2) : 77-82
- 常馨予,郭桂明,刘洋,等. 药物相互作用致环孢素不良反应分析及药学监护[J]. 药学实践杂志, 2018, 36(4) : 365-368
- 原国家卫生部. 不良反应报告和监测管理办法(卫生部第 81 号令)[S]. 2011
- 丁雄芳,陈江飞. 环孢素与伏立康唑联合应用引起的高血钾症[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(2) : 146-147
- 吴劲东,仇锦春,张永. 环孢素联用伏立康唑致再生障碍性贫血患儿血压持续升高的药学监护[J]. 医药导报, 2017, 36(12) : 1419-1421
- 董海燕,封卫毅,任晓东,等. 伏立康唑治疗重症患者侵袭性真菌感染的回顾性分析[J]. 中国药房, 2015, 26(5) : 606-609
- Kikuchi T, Mori T, Yamane A, et al. Variable magnitude of drug interaction between oral voriconazole and cyclosporine A in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Clin Transplant, 2012, 26(5) : E544-E548
- Romero AJ, Le Pogamp P, Nilsson LG, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients[J]. Clin Pharmacol Ther, 2002, 71(4) : 226-234
- 伊藤清美,郑卫. 环孢素对中枢神经系统的精神障碍作用[J]. 国外医药抗生素分册, 1994(1) : 68-69
- Wijdicks EF. Neurotoxicity of immunosuppressive drugs[J]. Liver Transpl, 2001, 7(11) : 937-942
- Fujisaki Y, Yamauchi A, Dohgu S, et al. Cyclosporine A-in-

- creased nitric production in the rat dorsal hippocampus mediates convulsions[J]. Life Sci, 2002, 72(4-5) : 549-556
- 叶晓兰,唐崑. 一例环孢素引起外周神经系统损害的病例分析[J]. 上海医药, 2017, 38(5) : 57-59
- Yanaimachi M, Naruto T, Tanoshima R, et al. Influence of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on calcineurin inhibitor-related neurotoxicity after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Clin Transplant, 2010, 24(6) : 855-861
- 刘泽林,李晓红,张敏,等. 环孢素 A 所致中枢神经毒性 3 例[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(5) : 392-393
(2020-10-12 收稿 2021-04-09 修回)

布南色林致白细胞减少症 1 例

庄红艳^{1,2} 刘珊珊^{1,2} 杜海霞^{1,2} 贾强华³
杨建红^{1,2} 刘杰^{1,2} 吴元贞^{1,2} 果伟^{1,2}

(1. 首都医科大学附属北京安定医院, 国家精神心理疾病临床医学研究中心, 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室 北京 100088; 2. 首都医科大学, 人脑保护高精尖创新中心; 3. 北京中医药大学东方学院)

关键词 布南色林; 白细胞减少; 药品不良反应; 病例报告

中图分类号: R971. *4 **文献标识码:** B
文章编号: 1005-0698(2021)06-0424-03

1 临床资料

患者,女,43 岁。因“疑心重、语乱半年,加重 2 个月,自笑,不语”于 2020 年 4 月 9 日首次入院。患者 2019 年 10 月无明显诱因微信群里的人监视她、跟踪她,还会骗走自己的财产,生活尚如常。2020 年 2 月初加重,紧张恐惧,少语少动,每天只躺在沙发上,闭眼不理人;自笑明显,进食及个人卫生需督促,病情渐加重,不再与家人交流。门诊以“缄默状态”首次非自愿收入院。患者自幼体健,既往史无特殊,无明显药物及食物过敏史。无吸烟、饮酒史,无精神异常家族史。入院体检: T 36.4℃, P 70 次/min, R 18 次/min, BP 123/90 mmHg; 实验室检查: 红细胞平均容量 92.7 fL, WBC 4.3×10⁹ · L⁻¹, N 2.50×10⁹ · L⁻¹ (58.30%), E 0.06×10⁹ · L⁻¹ (1.40%), L 1.54×10⁹ · L⁻¹ (35.90%), RBC 4.38×10¹² · L⁻¹, Plt 208×10⁹ · L⁻¹。

患者既往未系统治疗,考虑入院前曾短暂服用布南色林片,因此入院后予以布南色林片系统治疗。给予布南色林片

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号:81873398),首都卫生发展科研专项项目(编号:首发 2018-4-2124),北京市属医院科研培育计划(编号:PZ2020031)

通信作者: 果伟 Tel: (010) 58300250 E-mail: guowe@ccmu.edu.