DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.23.029
第26卷第23期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 23
2004年12月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Dec. 2004

论著

文章编号:1000-5404(2004)23-2155-03

61例药疹伴药物性肝损害住院病例临床分析

宋秋荷,王 鲁,叶庆俏,钟白玉 (第三军医大学西南医院皮肤科,重庆 40038)

提 要:目的 了解致敏药物引起药物性肝损害在排序上与所致药疹的发生率是否相同。方法 对1998年9月至2003年3月在我科住院并已经确诊为药疹的261例患者中伴有药物肝脏损害的61例进行了回顾性的分析。结果 引起药疹并容易导致肝损害的致敏药物是抗病毒类为60%(9/15),抗痨类药物为66.67%(8/12),别嘌呤醇55.56%(5/9)。结论 对本组回顾性分析发现各种致敏药物引起药物性肝脏损害在排序上与所致药疹发生率有所不同,故在临床治疗用药以及药疹诊治方面应值得注意。

关键词:药疹;药物性肝脏损害;变态反应
中图法分类号:R575.1;R758.25 文献标识码:A

Clinical analysis of 61 cases of drug eruptions complicated with drug-induced liver dysfunction

SONG Qiu-he, WANG Lu, YE Qing-yi, ZHONG Bai-yu (Department of Dermatology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate whether the sort of drugs causing drug eruptions complicated with drug-induced liver dysfunction are the same as those causing drug eruptions. Methods Sixty-one cases of drug eruption complicated with drug-induced liver dysfunction in 261 cases confirmed as drug eruptions from January 1998 to March 2003 were analyzed retrospectively. Results The major hepatotoxic drugs in these cases were antivirus drugs (60%, 9/15), antituberculosis drugs (66.67%, 8/12), zyloric (55.56%, 5/9), and some traditional Chinese medicines (31.58%, 6/19). Conclusion The sort of drugs causing drug eruptions complicated with drug-induced liver dysfunction are the same as those causing drug eruptions, which should be taken into consideration in clinical medication.

Key words: drug eruption; drug-induced liver dysfunction; allergic reaction

药疹是指药物通过注射、内服、吸入等途径进入人体后引起的皮肤、粘膜反应;是常见的药物不良反应,也是过敏反应最常见的类型。药疹临床表现多种多样,皮疹的表现就可有13种之多[1],轻者只有皮疹表现,重者除皮疹外还可合并有肝、肾、肺、心血管等内脏系统的损害。现就我科1998年9月到2003年3月收治的261例确诊为药疹的患者中伴有肝脏损害的61例病例进行临床分析。

1 材料与方法

1.1 一般资料

1998年9月至2003年3月,我科收治已确诊为药疹的患者共261例。其中伴有药物性肝损害的有61例,男41例,女20例,平均年龄为39.15岁(5~75岁)。有8例患者,2例患急性甲肝和6例患有乙型肝炎表面抗原阳性者未列为本组分析范围。入组的61例患者均排除其他内科疾病引起的肝功能异常,药物性肝脏损害的诊断完全符合文献[2]的标准。

1.2 致敏药物

61例患者中,57例的致敏药物明确。致敏药物主要有:①青霉素类(青霉素、阿莫西林、氨苄青霉素)10例;②抗病毒类9例;③抗痨药类(利福平、异烟肼)8例;④中药类(大多为煎剂)6例;余头孢类、别嘌呤醇各5例、其它类抗生素6例,不详药物4例,解热镇痛药物3例,中枢镇静类、磺胺类药物各2例,抗甲亢类药物1例。

1.3 潜伏期

有8例药疹的潜伏期不详,53例患者最长的潜伏期为60 d,最短为2 h,平均用药8.48 d后出现药疹。所有入组患者在入院时或从他科转入我科时均已出现肝功能的损害。

1.4 药疹的类型

药疹伴肝损害占同时期确诊药疹病例的23.37%(61/261例)61例中共有药疹疹型6种,表现为麻疹型25例、荨麻疹型21例、大疱性表皮松解坏死型及剥脱性皮炎型各6例、多形红斑型2例、紫癜型1例。在61例病例中以麻疹型药疹(25/61)和荨麻疹型药疹(21/61)为多见,而抗病毒类药物、中药以及抗

作者简介:宋秋荷(1970-),女,山东省泰安市人,硕士研究生,主治医师,讲师,主要从事真菌性皮肤病的临床方面的研究,现在江西九江学院医学部。电话:(023)68754000-52779
通信作者:王 鲁,电话:(023)68752779
收稿日期:2003-09-06;修回日期:2004-06-28

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

癍药物所致的药疹类型表现多样化(≥3种药疹类型)。在261例药疹中麻疹型药疹114例,荨麻疹型药疹93例,大疱型表皮坏死型药疹16例,剥脱性皮炎型药疹13例,多形红斑形药疹15例、紫癜型药疹4例,261例药疹中相对易合并肝损害的药疹疹型比例为:麻疹型21.8%(25/114),荨麻疹型22%(21/93),大疱性表皮坏死型37%(6/16),剥脱皮炎型46%(6/13),多形红斑型13.33(2/15),紫癜型25%(1/4)。

1.5 临床表现

61例患者除患有原发病(如发热、头痛、关节疼痛等)及皮肤瘙痒症状外,均有程度不同的恶心、呕吐、腹胀、纳差伴(或不伴)大便异常;体格检查:患者有原发病体征(如体温升高、扁桃体肿大、近位淋巴结肿大)以及皮疹表现外,其中出现皮肤、粘膜黄染者11例(18.03%),肝肿大者4例,合并腹水的2例;无肝性脑病及上消化道大出血等并发症。

1.6 肝功能及相关实验室检查

61例入组病例AST升高者44人,其中2例升高10倍以上;ALP升高者17例,均在10倍以下;ALT升高44例,2例10倍以上;GGT升高28例,均在10倍以内;LDH升高4例;ALT、ALP同时升高者17例;ALT、ALP、AST均升高者5例;AST、GGT同时升高者2例;AST、ALT、GGT同时升高者有11例;AST、ALP、ALT、GGT同时升高者9例。有胆红素升高者23例。血象:43例患者WBC升高>10×10^9/L;5例WBC<4.0×10^9/L;2例伴有BUN或Cr的异常升高,其中1例肾衰;4例合并血糖一过性升高;1例合并Ⅱ型糖尿病;B超显示门静脉增宽1例。

1.7 治疗和转归

所有的患者在入院确诊后立即停止使用致敏或合并可疑致敏药物。除2例伴有轻度肝损害者仅给予抗组胺类、维生素类药物以及保肝药物治疗外,余59例患者均使用皮质类固醇激素治疗,剂量视具体病情而定。一般肝损害的指标在10倍以下者使用氢化可的松琥珀酸钠400~500 mg/d静脉滴注,10倍以上者使用500~600 mg/d静脉滴注;待病情好转(肝功能稳定下降)后,皮质类固醇剂量渐渐减量;同时辅助保肝、降酶等对症治疗。7例患者自动出院,2例患者死亡,其中1例为多形红斑型药疹合并结核性腹膜炎、肾功能衰竭,1例大疱性表皮松解坏死型药疹合并类风湿性关节炎、冠心病、心衰;其余患者肝功能随皮疹的逐渐消退而好转,绝大多数患者(48例)肝功能在住院期间完全转为正常。平均住院天数为14.28 d,治愈天数平均为14 d。

2 讨论

肝脏是药物生物转化的重要场所,肝脏对药物新陈代谢的功能发育是发生在胎儿器官发生的早期并延续至出生后,甚至贯穿青春期;但对其受控基因和进化上的研究还很不成熟[3]。药物所致肝损害是急性非感染性、非结构异常性、非代谢性肝脏疾患的常见病因;临床上以免疫介导的变态反应性为主,表现为肝炎、胆汁淤积和混合性3种临床特征[4]。在形态学和临床上,药物导致肝脏急性或慢性疾患的结果包括肝脏实质性的损害(最后导致肝细胞坏死和凋亡)、脂肪变性、胆汁淤积、各种血管改变、肉芽肿的形成、癌变等。因此药物是肝脏疾病的重要病因,已经上升至肝炎病因的40%,爆发性肝衰竭病因的25%,同时也是胆汁淤积的一个重要因素[5]。药物性肝损的发病机制可分为中毒性和变态反应性两种,中毒性一般是指药物在新陈代谢中的不稳定代谢产物可直接结合于肝细胞蛋白质或大分子物质上,从而导致肝细胞的直接毒性损害;变态反应一般是指免疫系统可将肝细胞内药物代谢过程中所形成的蛋白复合物视为新抗原,激活免疫细胞产生自身抗体和细胞介导的免疫反应,依次损害肝细胞;或者细胞色素P450在药物代谢过程中以共价键与药物结合后形成新抗原激活免疫细胞,自身抗体可选择性与在药物代谢中起重要作用的细胞色素P450同功酶相结合而引起变态反应。药物性肝脏损害的起病和临床的表现一般比较隐匿,往往被皮肤瘙痒、皮疹以及原发疾病所掩盖,本组病例只有11例患者(18%)表现出皮肤、粘膜黄染而引起注意,容易漏诊而延误治疗。

一般认为常见的引起药疹的致敏药物有以下4类:①解热镇痛药;②磺胺类;③安眠镇静药;④抗生素[1]。从本组261例患者的情况分析,致敏的抗生素类中头孢菌素类所占比率最高,共52例(19.92%),其次是青霉素类40例(15.33%),与谢淑霞等[6~9]的报道有相似之处。尽管261例药疹患者中青霉素类引起药疹的为40例,但只有10例合并肝脏损害,所占比例25%(10/40),而抗病毒类为60%(9/15),抗癆类药物为66.67%(8/12),别嘌呤醇55.56%(5/9),中药类为31.58%(6/19),头孢类为9.61%(5/52)。由此可见,在本组病例中虽然青霉素及头孢类抗生素在致敏药物中排行在前,但是导致肝脏损害的比例却远远不如抗病毒类、抗癆类及别嘌呤醇等药物,这与孙蔚凌等[10]的报道略有差别。值得注意的是,中药在药疹伴药物性肝脏损害中也占有较大的比例,这与中药相对安全的传统观念有冲突,尤其是近些年来对中药导致的临床毒副作用甚至是死亡的报道[11],尤以临床医师注意。

从临床收集和统计结果分析,药疹伴肝损害的疹型占同期药疹同型皮疹的比例为剥脱皮炎型46%(6/13),大疱性表皮坏死型37%(6/16),紫癜型25%(1/4),荨麻疹型22%(21/93),麻疹型21.8%(25/114),多形红斑型13.33(2/15)。由此可见在药疹伴肝损害的疹型仍中以剥脱皮炎型、大疱性表皮坏死型的重症药疹皮疹为多见。

药物性肝脏损害的治疗原则与药疹的治疗是一致的。首是停用可疑的或已经确定的致敏药物,同时避免使用与可疑药物化学结构类似或对肝脏有损害的药物;抗组胺药物应选择不经过肝脏代谢的药物:如盐酸西替利嗪。皮质类固醇激素是主要的治疗药物,短效皮质类固醇激素可以快速抑制超敏反应,加快药物在

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

体内的代谢和排泄; 氢化可的松和泼尼松龙具有直接的药物活性, 治疗效果较好, 宜在疾病的早期足量使用, 并在疾病控制后缓慢减量。保肝类药物使用时注意种类不可过多, 因为这类药物同样是经过肝脏代谢的, 所以药物过多后同样会造成肝脏的负担过重。在对症处理时注意肝功能的指标, 例如 GGT 升高时可以使用抗胆管炎的药物(鹅去氧胆酸或熊去氧胆酸), 而 ALT 升高时可以使用联苯双酯等。在治疗过程中, 应密切注意肝功能指标的变化。

药物性肝损害在临床上起病相对患者的皮疹表现而言要隐匿得多, 然而有时可导致严重的临床后果, 因此在诊治药疹的同时要密切注意肝功能的变化, 并及时给予对症处理。本组病例分析的结果显示易致药物性肝损害的药物有: 抗病毒类为 60%(9/15)、抗痨类药物为 66.67%(8/12)、别嘌呤醇 55.56%(5/9)、中药类为 31.58%(6/19); 伴肝损害的药疹类型主要有剥脱皮炎型、大疱性表皮坏死型、紫癜型 3 种。以上特点同一般药疹的主要致敏药物以及药疹疹型的排序有明显的不同, 值得临床医师注意。药疹伴肝损害的治疗原则以皮质类固醇激素治疗为主, 辅助以保肝和降肝酶治疗以及对症治疗等。

参考文献:

[1] 赵　辨. 临床皮肤病学[M]. 第 3 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001. 620.

[2] 梁扩寰. 肝脏病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 750－768.

[3] Burattis S, Lavine J E. Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics[J]. Curr Opin Pediatr, 2002, 14(5): 601－607.

[4] Lin Z X, Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease[J]. Clin Liver Dis, 2002, 6(3): 467－486.

[5] Denk H. Drug-induced liver injury[J]. Verh Dtsch Ges Pathol, 2002, 86: 120－125.

[6] 谢淑霞, 赖　维, 陆　春, 等. 202 例药疹的临床分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2000, 29(2): 84－86.

[7] 张超英. 住院药疹患者 402 例临床分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2001, 34(2): 112.

[8] 熊　琳, 李　利, 赵志勇. 285 例药疹住院病例分析[J]. 华西医学, 1998, 13(3): 327－330.

[9] Balaban J. Medicaments as the possible cause of urticaria in children[J]. Acta Dermatovenerol Croat, 2002, 10(3): 155－159.

[10] 孙蔚凌, 赵　巍, 毕志刚. 药疹伴药物性肝脏损害 72 例临床分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2001, 30(1): 18－19.

[11] Kane J A, Kane S P, Jain S. Hepatitis induced by traditional Chinese herbs: possible toxic components[J]. Gut, 1995, 36(1): 146－147.

(编辑　王　红)

(上接 2154 页)

妇生育机能有重要意义。⑤结扎子宫相关血管。⑥上述处理无效者, 应当机立断切除子宫, 不可犹豫不决失去抢救时机。

取头困难之对策: ①手娩头法: 胎头高浮破水同时, 向下推压宫底, 使胎头枕骨达子宫切口处, 而后手取胎头, 同时用左手上拉子宫切口上缘, 助胎儿娩出。②产钳法: 胎头深固定者, 由助手经阴道上推胎头等常规方法不能娩出胎头者, 用产钳助娩。③双手模拟产钳式出头法: 枕后位, 用双手模拟产钳娩出胎头。

子宫切口撕裂的防治: 缝扎血管及缝合子宫切口。当剖宫产取头困难时, 不可用暴力强行娩出, 如遇子宫切口撕裂, 首先探查撕裂的程度, 辨清解剖关系, 从裂口处找出退缩之血管, 单独缝扎止血, 应避免盲目反复缝扎, 过密缝合又会导致局部供血不良, 组织坏死更不利切口的愈合。

3　讨论

剖宫产率的上升不是纯医学问题, 当前人们认为剖宫产较阴道分娩母婴安全, 并可减少分娩的痛苦, 孕产妇家属坚决要求手术, 加之阴道分娩医生承担的风险及责任过重, 医疗纠纷增多, 医务人员认为剖宫产是取得"完美母婴结局"的手段而由此出现了"社会因素"指征的剖宫产日趋增多。

要将"社会因素"指征的剖宫产逐步降到合理水平, 全国医学专业组织应将低剖宫产率作为重要问题加以关注, 并对产科质量进行定期检查。产科医务人员要更新服务观点, 提高产科整体质量, 以孕产妇及胎儿为主体, 实施人性化服务, 合理使用产科技术, 提供高质量服务, 尤其在产时的全面支持, 分娩镇痛, 减少不必要的医疗干预, 使分娩成为安全幸福的过程。开展健康教育, 使孕妇及家属充分了解妊娠、分娩的基本知识, 在知情基础上选择分娩方式, 使人们正确认识剖宫产和阴道分娩的利弊, 树立自然分娩的信心, 因此, 合理使用剖宫产技术, 既保障母婴安全, 又减少母婴近远期并发症的发生。

作为高危妊娠重要的处理手段之一, 剖宫产确实发挥了很大的作用, 剖宫产率的提高, 在一定范围内, 降低了围产儿的死亡率[3,4], 同时也挽救了许多危重孕妇的生命, 然而过高的剖宫产率不但不能进一步降低围产儿病死率, 反而使新生呼吸系统并发症率增高[5], 医生应提高责任感, 严格掌握剖宫产的指征, 最大程度地发挥剖宫产处理高危妊娠的作用。

关键词: 剖宫产; 并发症
中图法分类号: R719.8　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 王谢桐, 刘新民. 剖宫产术近远期并发症[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2003, 19(7): 389－391.

[2] 胡娅莉, 周重宛, 金溶溶, 等. 子宫腔纱条填塞术在控制剖宫产出血中应用[J]. 中华妇产科杂志, 1998, 33(5): 311－312.

[3] 谭惠民, 陈拉妮, 曾　燕. 剖宫产率升高的原因及指征的变迁[J]. 实用医学杂志, 2000, 16(8): 657－658.

[4] Rosen M G, Dickinson J C. Vaginal birth after cesarean: a meta-analysis of mobidity[J]. Obstet Gynecol, 1991, 77(33): 465.

[5] 王　文. 剖宫产儿综合征的形成与防治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2000, 16(5): 276－278.

(编辑　薛国文)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net