

· 药物不良反应 ·

复方青黛丸致结肠炎症性改变及可能机制的初步探讨

段丽萍 杨卫红 吕愈敏 董秀云 金 珠 林三仁

复方青黛丸常用于治疗急性期寻常型银屑病。有文献报道有些银屑病患者在服用复方青黛丸后出现腹痛、腹泻、便血等临床症状^[1-3]。我们在临床中也遇到 2 例因银屑病而服用复方青黛丸后发生类似症状的患者。为进一步明确复方青黛丸对结肠黏膜的影响并探讨其可能的发病机制,进行了以下研究。

临床观察

病例 1 赵某,男性,64 岁。主诉下腹痛 1 天,便血 8h,于 1998 年 11 月 11 日收入院。患者因银屑病复发服用复方青黛丸(陕西天宁制药有限责任公司,原陕西榆林地区中药厂生产)4 粒,每天 3 次,服药 4 天后出现中下腹绞痛,排便后缓解,并伴里急后重,随后出现便血,共排鲜血便 8 次,每次约 50g,不伴恶心呕吐。既往有银屑病病史 30 余年,两年前曾于服用复方青黛丸 5 天后出现类似表现,但未予以诊治,自行缓解。否认有高血压、冠心病、糖尿病及服用皮质类固醇激素等病史,无其它合并用药。体征:腹软,左下腹压痛、反跳痛,左侧腹肠鸣音减弱。入院后查血 WBC $14.1 \times 10^9/L$, Hb 168g/L, PLT $179 \times 10^9/L$;大便常规检查:鲜血便, RBC 满视野, WBC 2~3/HP;大便培养阴性;肠镜:距肛门 10~45cm 段黏膜明显充血、水肿、增厚,隆起呈紫色,突向腔内,局部肠腔狭窄,活检质地稍韧;病变呈节段性分布,与周围黏膜分界清楚;45cm 以上至横结肠肝曲结肠黏膜水肿,轻度充血,肠腔无狭窄,活检质软。病理示:结肠黏膜慢性炎性病变,表浅黏膜腺体萎缩、退变,小血管内多处纤维素性血栓形成,高度怀疑缺血性结肠炎。给予罂粟碱 30mg 及丹参注射液(每支 10ml,含丹参生药 15g,浙江正大青春宝药业有限公司生产)80ml 静脉滴注,每天 1 次,共 5 天,同时予环丙沙星 0.2g 静脉滴注,每天 2 次,共 4 天,后改为口服 0.4g,每天 2 次,加黄连素 0.3g,每天 3 次,共 6

天。治疗 8 天后复查大便正常,入院后 6 天复查结肠造影,仅见直肠到降乙结肠交界处黏膜皱襞增粗,未见龛影及充盈缺损,未见指压痕。

病例 2,马某,女性,40 岁。主诉下腹痛、便血 15h,于 1999 年 11 月 9 日收入院。患者 8 天前因银屑病复发服用复方青黛丸(陕西天宁制药有限责任公司,批号不详)4 粒,每天 3 次。15h 前突感下腹绞痛,呈阵发性,无放射,每次持续约 30~60min,排便后可缓解;大便呈鲜红色稀水样,共 10 余次,总量约 400g;恶心呕吐 1 次,为胃内容物,无血性及咖啡色物;伴明显头晕、心悸、乏力。既往有银屑病病史 12 年,曾 2 次服用青黛丸,每次均有便色加深,大便呈糊状,但无肉眼血便。否认有高血压、冠心病、糖尿病及服用皮质激素病史,无其它合并用药。查体:腹平软,左下腹有压痛,无反跳痛及肌紧张,肠鸣音减弱。查血 WBC $13.2 \times 10^9/L$, Hb 144g/L, PLT $192 \times 10^9/L$;大便常规 WBC 1~2/HP, RBC 满视野;大便培养阴性。肠镜示:阑尾口及盲肠可见两处直径 0.5cm 溃疡,周边红;自结肠肝曲至降乙交界处肠黏膜散在片状糜烂,溃疡形状不规则,直径 0.3~3.0cm 不等,可见黏膜下出血斑,病变之间黏膜外观基本正常,乙状结肠及直肠黏膜尚光滑,血管纹理稍紊乱,直肠肛门口可见点状糜烂,提示结肠多发糜烂、溃疡及出血(药物性可能)。病理提示横结肠、脾曲及降结肠黏膜腺体萎缩,退行性变,小血管内纤维素样血栓形成。病变符合缺血性结肠炎。治疗经过:入院后给予罂粟碱 30mg/d 静脉滴注 6 天,丹参注射液(生药含量、生产厂家同例 1)20ml/d 静脉滴注 13 天,利复星 0.4g 静脉滴注,每天 2 次,共 3 天,后改为 0.2g 口服,每天 2 次,共 10 天;灭滴灵 0.915g 静脉滴注 10 天。治疗 7 天后大便恢复正常,入院第 4 天结肠造影示直肠及乙状结肠黏膜皱襞粗乱,散在针尖大小点状钡点,边缘欠清,提示直肠、乙状结肠仍有炎症病变。

实验研究

1 动物 健康雄性 SD 大鼠 10 只,体重(200 ± 5)g,购自北京大学医学部实验动物中心,标准饲料,自

作者单位 北京大学 第三医院 消化科(北京 100083)

通讯作者:段丽萍, Tel 010-82074373 E-mail: duanlp@mail.bjmu.

edu.cn

万方数据

由饮水。分为实验组 8 只和对照组 2 只。

2 给药方法 大鼠禁食,自由饮水 1 天。实验组按相当成人剂量的 100 倍(成人每天 136.8mg/kg 体重)给予复方青黛丸胶囊(陕西天宁制药有限责任公司生产,批号 000704),每克胶囊内容物用蒸馏水 1.5ml 制成混悬液灌胃,对照组给予相应体积的蒸馏水灌胃。

3 测定指标

3.1 大便潜血 每只动物分笼饲养,每日观察大便性状,并作大便潜血实验。

3.2 组织学观察 于实验第 35 天处死动物,打开腹腔,观察肠道浆膜面,并分离结肠,沿肠系膜缘打开肠腔,以 4℃ 生理盐水冲洗肠道内大便,于肉眼所见病变部位取材约 0.5cm 长组织,置入 10% 福尔马林固定,常规切片,HE 染色;另取邻近部位正常组织 0.5cm 长,立即放入液氮中冻存。对照组在相应部位取材,处理方法同上。

3.3 结肠组织 NO 含量测定 将结肠组织从液氮中取出,复温至室温。称重、研磨、常规 Gressiss 法测定 NO 含量^[4]。

4 统计学方法 采用 *t* 检验。

5 结果

5.1 大便潜血 连续检测两组大鼠大便潜血均为阴性。

5.2 大体肉眼观察 实验组大鼠部分结肠黏膜粗糙,皱襞粗大,局部呈小结节样隆起;未见明显糜烂、溃疡或出血。对照组未见上述表现。

5.3 组织学观察结果 实验组大鼠结肠黏膜间质固有层慢性炎症细胞(淋巴细胞、浆细胞及单核细胞)增多,并见少数嗜酸性粒细胞浸润,固有层部分小淋巴管内淋巴细胞聚集,杯状细胞数量减少。黏膜层及黏膜下层淋巴组织增生,小血管充血扩张,未见血管内纤维素样血栓形成。

5.4 结肠组织 NO 测定结果 实验组与对照组比较差异无显著性。

讨 论

复方青黛丸由青黛、土茯苓、丹参、白芷、紫草等组成,其主要成分为青黛,青黛性味咸、寒,入肝、肺、胃三经,其功效主要为清热解毒、凉血解毒及凉血散肿。临床主要用于治疗肝炎、腮腺炎、百日咳、白血病、银屑病等,常规剂量为 1.5~3g/d,冲入煎剂或入丸散剂服^[5]。

有报道患者服用复方青黛丸后出现腹痛、腹泻、恶

心、呕吐等不良反应^[1],尚有服靛玉红后骨髓抑制引起血小板下降的报道,个别有腹绞痛、消化道出血等严重不良反应^[2]。广州军区武汉总医院曾报道 2 例患者因服用复方青黛丸而致腹痛、便血,行结肠镜检查诊断为溃疡性结肠炎^[3],但未有病理报告,且 2 例患者均仅行抗炎药或中药灌肠治疗 3 天后症状明显缓解,用药 3~4 周后停药,未复发。本文中 2 例患者的共同特点(1)急性起病,以下腹痛、便血为主。(2)病史中均有银屑病,并因此病服用复方青黛丸,在服药 5~6 天后出现消化道症状;无其它合并用药。(3)血 WBC 升高,大便常规中以红细胞为主,仅有少量白细胞;大便培养为阴性。(4)肠镜表现类似缺血性结肠炎的特点,即病变以左半结肠为主,并有黏膜充血、水肿及黏膜下出血;病理诊断符合缺血性结肠炎。(5)经活血及扩血管药物治疗后,患者症状好转较快,大便改善,短期内复查病变明显好转,随访病变未复发。以上特点均支持缺血性结肠炎的诊断,而不符合细菌感染性肠炎或溃疡性结肠炎等疾病。但上述 2 例均没有明显的其它引起缺血性结肠炎的基础疾病,如高血压、冠心病、糖尿病及服用肾上腺皮质激素等病史;其中 1 例既往有服同样药引起类似症状的病史。因此我们认为患者的肠道表现是由于因银屑病服用复方青黛丸而引起。

复方青黛丸引起银屑病患者出现缺血性结肠炎表现的机制尚不明了,首先应除外银屑病本身引起的血管损伤(1)银屑病为常见的原因未明的无传染性红斑鳞屑性皮肤病,主要累及的部位是表皮、真皮,个别类型累及关节,组织病理表现为渗出、增生性过程,伴真皮毛细血管扩张,有血管周围细胞浸润,主要为小淋巴细胞,结缔组织细胞极少数多形核白细胞。(2)未用青黛丸治疗银屑病患者未见有腹痛及便血的报道。(3)上述 2 例患者在治疗银屑病的过程中,随着服用复方青黛丸,患者的皮疹明显好转而出现了肠道病变的表现,停用复方青黛丸并在肠道病变好转后,银屑病虽未治愈而未再发作缺血性结肠炎。以上均不支持银屑病本身单独引起肠道缺血性病变。

由于 NO 是肠黏膜血管扩张的重要因素之一,我们试图探讨在上述过程中 NO 是否有变化。但在动物实验中未见 NO 的变化,故考虑复方青黛丸可能并非通过 NO 而介导。同时由于缺血性结肠炎的发病因素较为复杂,所以尚不能完全除外其它诱发因素,如患者自身的体质等有关。综上所述,尽管复方青黛丸是临床上治疗银屑病常用的药物,但其可能引起患者肠道病变,甚至便血等较为严重的并发症,临床上酷似缺血性结肠炎,应予以充分的重视并及时停药。

参 考 文 献

1 魏兴国. 复方青黛丸致剧烈腹泻 1 例. 中成药 1997 ;19(9): 48.
Wei XG. A case report of Compound Natural Indigo Pills induced severe diarrhea. Chin Tradit Patent Med 1997 ;19(9):48.

2 姜其学, 王宏良. 口服复方青黛丸致便血 1 例. 临床皮肤科杂志 1994 23(3):168.
Jiang QX, Wang HG. A case report of hematochezia after taking Compound Natural Indigo Pills. J Clin Dermatol 1994 ;23(3):168.

3 吴 宁, 晏洪波, 杨智林. 复方青黛丸引起急性溃疡性结肠炎

二例. 中华皮肤科杂志 1996 29(2):133.
Wu N, Yan HB, Yang ZL. Two case report of Compound Natural Indigo Pills induced acute ulcerative colitis. Chin J Dermatol 1996 29(2):133.

4 Green LC, Wanger DA, Glogowski J, et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrite in biological fluids. Anal Biochem 1982 ;126:131—138.

5 庞俊忠. 青黛. 见 庞俊忠 主编. 临床中医学. 北京: 中国医学科技出版社, 1989:153—154.
Pang JZ. Natural Indigo. In :Pang JZ editor. Clinical Chinese Medicine. Beijing : China Medical-Pharmaceutical Science & Technology Publishing House ,1989:153—154.

(收稿 2003-05-30 修回 2004-03-12)

参麦注射液治疗多巴胺依赖性心源性休克 32 例

余占明 刘荣生

1998 年 5 月—2000 年 5 月,我们用参麦注射液治疗多巴胺依赖性心源性休克 32 例,并与单用多巴胺治疗的 30 例做对照,现报告如下。

临床资料

1 病例选择 62 例患者均为我院内科、ICU 住院患者,为各种原因的心脏病所致心源性休克。选择(1)低血压:收缩压 < 12kPa(90mmHg)或原有高血压的患者,收缩压比原有水平下降 10.7kPa(80mmHg)以上者(2)四肢厥冷(3)大汗或多汗(4)脉搏细速(5)每小时尿量 < 20ml(6)神志淡漠或烦躁。排除单纯低血压、难治性心力衰竭死亡病例。

2 一般资料 采用数字表法随机将患者分为两组,治疗组 32 例,男 20 例,女 12 例,年龄 23~83 岁,平均(62.0±8.6)岁,病程 9~16 天,平均(13.0±2.6)天;病情程度:轻度 8 例,中度 11 例,重度 13 例;原发病:心肌梗死 17 例,扩张性心肌病 3 例,高血压性心脏病 4 例,肺源性心脏病 4 例,风湿性心脏病 3 例,感染性心脏病 1 例。对照组 30 例,男 19 例,女 11 例;年龄 26~78 岁,平均(64.0±5.2)岁;病程 14~26 天,平均(19.0±4.7)天;病情程度:轻度 9 例,中度 11 例,重度 10 例;原发病:心肌梗死 15 例,扩张性心肌病 5 例,高血压性心脏病 2 例,肺源性心脏病 4 例,风湿性心脏病 4 例。两组患者资料比较差异均无显著性($P>0.05$),具有可比性。

治疗方法 两组患者均在治疗原发病(如吸氧、扩容、纠酸、强心、抗感染等基础治疗)的同时,均用 5% 葡萄糖注射液 200ml 加多巴胺 40mg 静脉滴注,以不出现多巴胺依赖症状逐渐减多巴胺(按血压 > 90/60mmHg 作为继续减量的依据,在 10min 内血压不降低为减量有效,可按此浓度持续维持),至完全停止使用。两组原则上每晚在 20:00 至第 2 天凌晨 7:00 时

不继续减量。治疗组同时加用参麦注射液(每 10ml 含红参、麦冬各 1g,石家庄神威药业股份有限公司生产)20~50ml 加入 5% 葡萄糖盐水 250ml 中静脉滴注,每日 1 次。两组患者均使用输液泵 40~60ml/h 控制液体。观察指标:停多巴胺的时间、持续血压及不良反应情况。统计学方法:采用 t 检验。

结 果

1 两组患者停多巴胺时间 治疗组为 5.23~52.57h,平均 26.57h,对照组为 11.24~475.68h,平均 96.48h,两组比较差异有显著性($P<0.05$)。

2 两组患者血压情况 多巴胺减量时血压:治疗组为 > 90/60mmHg,对照组 < 80/50mmHg,两组比较差异有显著性($P<0.05$)。

3 不良反应情况 治疗组有 8 例患者感口干、口渴、舌燥,未见有过敏与其它不良反应发生。对照组有 5 例患者当多巴胺用量大时出现一过性心律失常,30 例在短期内停药可出现低血压,表现出多巴胺依赖效应。

讨 论 在多巴胺治疗休克时,数日或数周后突然停药可产生严重低血压,伴随头晕、心悸、冷汗等症状,由于停药后动脉血压减低,可能由于血管张力下降或合并血容量不足,故停药时逐渐减量。实际临床中,如此减量停药方法虽能达到目的,但停药时间长,而且需持续心电、血压监测,延长了非治疗性监测时间,使疗程延长。参麦注射液主要成分是人参、麦冬,均具有升压、增加心肌收缩力、增加组织器官血供及改善微循环的作用,拮抗了多巴胺在停药时出现的血管张力下降及血容量不足致组织灌注不足的不良反应,避免了多巴胺依赖症状的发生,使多巴胺在大量、长时间内使用后能在较短时间内顺利停药,缩短了疗程,减少痛苦且节省费用。

(收稿 2003-09-03 修回 2004-03-30)

作者单位:山西省阳泉市第二人民医院 山西 045011)