

tion: the MAGIC cell randomized clinical trial. Lancet 2004; 363(9411): 751-756.

9 Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, et al. Haematopoietic

stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. Nature 2004; 428(6983): 664-668.

(收稿 2004-06-20 修回 2004-11-15)

## · 药物不良反应 ·

### 长期服用牛黄宁宫片致慢性砷中毒 2 例

王利敏

2003 年 8 月—2004 年 2 月, 我们收治 2 例因精神分裂症长期服用牛黄宁宫片致慢性砷中毒患者, 现报道如下。

例 1 边某, 女性, 35 岁, 主因皮肤变黑 0.5 年, 发热、四肢无力、麻木 20 天, 发现血象改变 1 天, 于 2003 年 8 月 8 日入院, 住院号 64328。患者因患精神分裂症, 长期服用氯丙嗪、舒必利、舒乐安定。近两年来, 加服牛黄宁宫片, 每日 9~12 片(每片重 0.34g), 预防复发。于 0.5 年前出现皮肤变黑, 开始以皱褶部位明显, 逐渐蔓延至全身, 并出现双手、足皮疹, 曾按皮炎治疗无效。入院前 20 天, 出现发热, 午后为重, 体温在 37.5~38℃, 咳嗽、少痰, 应用多种抗生素无效, 并出现面色苍白、四肢无力、麻木, 食欲减退、恶心、偶有呕吐, 腹泻稀便, 每日 3~8 次。颜面及下肢肿胀, 下肢无力逐渐加重至活动受限, 生活不能自理; 入院前 1 天查血象发现贫血、白细胞减少, 转入血液科。入院查体: T 37.8℃, P 86 次/min, R 20 次/min, BP 110/80mmHg, 神清, 中度贫血貌, 皮肤广泛色素沉着, 以皱褶部位明显, 皮肤粗糙, 双手、双足弥漫性丘疹样皮疹, 脱屑, 指(趾)甲角化。颜面及双下肢轻度水肿。双肺呼吸音粗, 心、腹未见异常, 四肢肌力减退, 远端为重, 有手套、袜子样感觉异常。血象: WBC  $1.1 \times 10^9/L$ , RBC  $2.29 \times 10^{12}/L$ , Hb 81g/L, PLT  $168 \times 10^9/L$ , L 74.3%, M 7.8%, G 17.9%, MCV 104fL。骨髓象: 增生明显活跃, 粒系 13.5%, 红系 78%, 红系明显增生, 巨中幼、巨晚幼红细胞易见, 可见较多的双核红、三核红, 偶见四核红细胞、豪-乔氏小体、点彩红细胞, 部分幼红细胞核呈花瓣样, 成熟红细胞体积较大。巨核细胞 712 个, 血小板成堆易见。糖原染色小部分阳性。抗人球蛋白试验、糖水试验、酸溶血试验均阴性。肝功能: ALT 51U/L, AST 83U/L, 总蛋白 56g/L, 白蛋白 38g/L。肾功能正常, 血钾正常。心电图: 窦性心律, Q-T 间期延长, 心脏逆钟向转位。右上肢肌电图: 右上肢周围神经受损, 右正中神经传导速度减慢。入院后曾给予多种抗生素, 并给予叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 治疗达 1 个月余, 体温不降, 血白细胞最低降至  $0.6 \times 10^9/L$ , 此时查体发现指甲可见米氏线, 疑砷中毒, 查尿砷 0.21mg/L (正常值  $<0.04mg/L$ ), 尿汞、尿铅均正常, 确诊为砷中毒。停用牛黄宁宫片, 继续应用叶酸、维生素 B<sub>12</sub>, 并给予二巯基丙磺酸钠驱砷治疗, 4 天后体温降至正常, 呕吐、腹泻缓解, 颜面、下肢水肿减轻, 皮疹略减轻, 1 周后血 WBC、Hb 有所回升。停药 1 个月后, 皮肤色素沉着略变浅, 皮疹明显消退, 肢体麻木减轻, 活动较前灵活, 血象基本恢复正常, 肝功能好转,

心电图大致正常。复查尿砷为 0.12mg/L, 现正在恢复中。

例 2 赵某, 男性, 50 岁, 因皮肤变黑, 双手、足皮疹、麻木 3 个月, 低热、咳嗽 15 天, 发现血象改变 1 天, 于 2004 年 1 月 20 日来院就诊。患者因患精神分裂症服用氯丙嗪、多虑平等药治疗, 于 3 年前加服牛黄宁宫片, 预防复发, 每日 9 片口服, 病情平稳。于 3 个月前出现皮肤变黑, 双手、足皮疹, 瘙痒, 经抗皮炎治疗无明显疗效, 并出现双手、足对称性麻木、无力, 感觉减退。时有腹泻, 每日 2~3 次, 食欲减退、恶心、未吐, 明显消瘦。近 15 天出现午后低热, 体温 37.3~37.8℃, 咳嗽, 易感冒, 抗生素治疗不理想; 1 天前, 查血象发现贫血, 白细胞减少, 查体: T 37.5℃, 神清, 轻度贫血貌, 皮肤广泛色素沉着, 双手、足皮肤粗糙变厚, 弥漫性扁平疣样皮疹, 脱屑, 皮肤、指(趾)甲角化, 双肺呼吸粗, 心、腹未见异常, 双下肢无水肿, 四肢肌力减退, 双侧对称性感觉减退; 血象: WBC  $1.7 \times 10^9/L$ , RBC  $2.6 \times 10^{12}/L$ , Hb 99g/L, PLT  $140 \times 10^9/L$ , L 34.3%, M 8.1%, G 57.6%, MCV 100fL。骨髓象: 增生明显活跃, 粒系 23%, 红系 58%, 巨中幼、巨晚幼红细胞易见, 可见豪-乔氏小体, 成熟红细胞以大细胞为主, 巨核细胞 146 个, 血小板易见, 抗人球蛋白试验阴性, 糖水试验阳性, 酸溶血试验弱阳性。肝功能: ALT 42U/L, AST 56U/L, 总蛋白、白蛋白正常, 心电图大致正常, 测尿砷 0.5mg/L。诊断: 慢性砷中毒。立即停用牛黄宁宫片, 给予叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 及驱砷治疗, 4 天后体温恢复正常, 上述症状逐渐好转, 1 个月后, 皮疹基本消退, 皮肤色素沉着有所减轻, 末梢麻木、无力减轻, 体重增加; 血象逐渐恢复正常, 糖水试验、酸溶血试验均阴性, 肝功能正常, 现正在恢复中。

讨论 牛黄宁宫片是由牛黄、琥珀、珍珠、蒲公英、大黄、猪胆膏、黄连、朱砂、黄芩、雄黄等 27 味中药组成, 具有清热解毒、镇静安神、息风止痛之功能, 对精神分裂症有一定的抗复发作用。本 2 例患者均因精神分裂症长期服用牛黄宁宫片预防复发, 连续用药分别达 2~3 年以上, 因疗效满意, 而忽视了药物的毒副作用。当出现皮肤色素沉着、顽固性皮疹、末梢神经病变、消化道症状等典型砷中毒表现时, 仍未引起重视。两位患者均因血液系统改变, 分别来血液科就诊。因牛黄宁宫片中含有雄黄, 其主要成分为二硫化二砷, 因此考虑患者的慢性砷中毒系由长期服用牛黄宁宫片所致。在此提醒患者及医务工作者在使用含有毒性药物时, 一定要注意合理应用, 正确掌握剂量和使用时间, 不可长期、大量使用。必要时, 监测有关化验, 确保药物使用的安全性和正确性。