

中图分类号: R969.3; R554.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)02-0121-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.02.030



1 例脑心通胶囊致迟发性腹型过敏性紫癜用药分析

何芳¹, 牟燕², 韩毅^{2△}

(1. 山东省滨州市人民医院, 山东 滨州 256600; 2. 山东第一医科大学第一附属医院·山东省千佛山医院, 山东 济南 250014)

摘要:目的 促进脑心通胶囊的临床合理应用。方法 回顾性分析山东省千佛山医院收治的1例脑心通胶囊致迟发性腹型过敏性紫癜患者的治疗经过,结合世界卫生组织药品不良反应数据库及文献报道,采用诺氏评估量表判断用药与药品不良反应的相关性,并探讨其临床特点。结果 患者使用脑心通胶囊后,出现阵发性腹痛伴消化道出血症状,后经甲泼尼龙片、地衣芽孢杆菌活菌胶囊、复方谷氨酰胺肠溶胶囊等对症治疗,患者皮疹明显改善,且未再出现腹痛、腹泻。患者出现严重的腹型过敏性紫癜与服用脑心通胶囊“很可能有关”(诺氏评估量表评分为6分)。结论 脑心通胶囊可引起过敏性紫癜,但其药品说明书未予记载和警示。临床药师和医师应加强用药监护,同时建议药品生产厂家和广大医务工作人员应加强药物警戒,有关部门必要时修订药品说明书。

关键词:脑心通胶囊;腹型过敏性紫癜;迟发性;药品不良反应;药学监护

Medication Analysis for Delayed Henoch - Schonlein Purpura Induced by Naoxintong Capsules: A Case Report

HE Fang¹, MU Yan², HAN Yi²

(1. Binzhou People's Hospital, Binzhou, Shandong, China 256600; 2. The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University · Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan, Shandong, China 250014)

Abstract: Objective To promote the rational application of Naoxintong Capsules in clinical practice. **Methods** The treatment process of a patient with delayed Henoch - Schonlein purpura induced by Naoxintong Capsules in the Shandong Provincial Qianfoshan Hospital was retrospectively analyzed. Based on the VigiAccess and literature, the correlation of Naoxintong Capsules with adverse drug reactions (ADRs) was evaluated by the Naranjo's ADR evaluation scale, and the clinical characteristics of this ADR were explored. **Results** After use of Naoxintong Capsules, the patient experienced paroxysmal abdominal pain complicated with gastrointestinal bleeding. After symptomatic treatment with Methylprednisolone Tablets, Bacillus Licheniformis Capsule, Live and

第一作者:何芳,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)hf19910125@126.com。

△通信作者:韩毅,女,博士,副主任药师,研究方向为临床药学(电子信箱)15552565120@163.com。

情况评价研究[J]. 中国全科医学,2020,23(13):1592-1598.

[3] 邱珊娇,唐干益,黄文静,等. Beers 标准(2019)和中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017版)评估社区老年共病患者的不适当用药分析[J]. 中国全科医学,2020,23(S1):34-38.

[4] 王 赛,刘 琛,张 兰,等. 中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017年版)[J]. 药物不良反应杂志,2018,20(1):2-8.

[5] American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria[®] for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults [J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2019, 67(4):674-694.

[6] 国家食品药品监督管理局药品评价中心.《药品不良反应报告和监测管理办法》培训教材[M]. 北京:中国医药科技出版社,2012:47-49.

[7] 李 悦,赵 瑞,谢 诚,等. 基于2019年版 Beers 标准评价我院老年住院患者潜在不适当用药[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(15):1305-1309.

[8] 徐 鹏,张国柱. 老年住院患者潜在不适当用药情况及影响因素[J]. 医药导报,2019,38(3):388-391.

[9] 龚皓鸣,吴建博,沈 杰,等. 华东医院70岁以上老年住院患者潜在不适当用药(PIM)情况及其影响因素[J]. 复旦学报(医学版),2019,46(2):205-211.

[10] 林京玉,张本静,付 娜,等. 北京地区2011-2021年三种新型口服抗凝药不良反应数据分析[J]. 临床药物治疗杂志,2023,21(1):71-75.

[11] 倪冰玉,傅孟元,谢克扎提·乌苏曼江,等. 北京市东城区社区老年患者潜在不适当用药研究[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(5):415-419.

[12] 肖 坚,黄娅敏,刘可可,等. 美国老年医学会2019版潜在不适当用药的 Beers 标准解读[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(5):341-350.

[13] 边 原,于 楠,郝梦琳,等. 老年人潜在不适当用药2019版 Beers 标准解读[J]. 中国新药与临床杂志,2019,38(3): 180-184.

[14] 舒 冰,刘玉龙,张圣雨,等. 老年人潜在不适当用药评价工具2019年版 Beers 标准解读[J]. 中国全科医学,2019, 22(33):4041-4046.

(收稿日期:2022-12-09;修回日期:2023-06-17)

Compound Glutamine Entersoluble Capsules, the patient's rash significantly improved, and she did not experienced any abdominal pain or diarrhea. The patient's severe Henoch - Schonlein purpura was likely related to Naoxintong Capsules (the score of Naranjo's ADR evaluation scale was six points). **Conclusion** Naoxintong Capsules can induce Henoch - Schonlein purpura, but this ADR is not recorded or warned in the drug instructions. Clinical pharmacists and physicians should strengthen pharmaceutical care, pharmaceutical manufacturers and medical staff should strengthen pharmacovigilance, and relevant departments should revise drug instructions if necessary.

Key words: Naoxintong Capsules; Henoch - Schonlein purpura; delayed; adverse drug reaction; pharmaceutical care

脑心通胶囊为活血类中成药,可降低血液黏稠度,抑制血小板凝聚,提高脑血流量等,通过多环节、多靶点发挥药效^[1]。临床多与常规西药联合治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、脑梗死等气虚血滞、脉络瘀阻所致心脑血管疾病。临床常见不良反应主要累及胃肠系统,如胃部不适感、恶心、腹部不适感等,过敏性紫癜少见^[2]。本研究中通过报道山东省千佛山医院(以下以“我院”代称)1例脑心通胶囊致迟发性腹型过敏性紫癜,并检索相关文献,探讨其临床特点及不良反应风险因素,为临床安全使用该药提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,77岁,因双下肢皮疹3 d,于2023年2月18日收入我院皮肤科。患者2月6日曾收治于我院冠心病科,诊断为“冠心病、不稳定型心绞痛、脑梗死”,于入院当日起服用呋喃布芬片(每次0.2 g),瑞舒伐他汀钙片(每次10 mg),雷贝拉唑钠肠溶片(每次10 mg),均为每日1次。于2月11日加用脑心通胶囊(陕西步长制药有限公司,国药准字Z20025001,批号为221051,规格为每粒0.4 g)每次1.2 g,每日3次,以进一步改善心绞痛症状。2月15日,患者双胫前皮肤出现数个针尖大小皮疹(为紫红色斑疹),压之不褪色,部分稍高出皮面,自觉皮损处阵发性轻度痒感、刺痛感,无发热、关节痛,无恶心、呕吐,无腹痛、腹泻,考虑为服用上述西药的药品不良反应,患者自述继续服用脑心通胶囊(用法用量不变),自行停用其余药物。2月17日,患者皮疹有加重倾向,皮损范围逐渐蔓延至大腿内侧及双上肢,且皮疹融合成片,伴阵发性腹痛,遂于我院皮肤科门诊就诊,予炉甘石洗剂对症治疗。2月18日,患者自觉治疗效果欠

佳,再次就诊于我院皮肤科,以“紫癜”收治入院。患者住院前用药情况见图1。否认高血压病、糖尿病、高脂血症、慢性支气管炎等相关病史;否认肝炎、结核等其他传染病及密切接触史;10年前行双眼白内障手术否认重大外伤、手术及输血史;未发现药物及食物过敏史;平日生活规律,否认吸烟、饮酒史。

入院体格检查示,心肺腹无明显异常。四肢皮肤可见散在多数紫红色淤点、淤斑,粟粒至豆粒大小,部分融合成片,部分稍高出皮面,压之不褪色,对称分布;未见鳞屑及抓痕,无血疱、坏死及渗出,皮损间皮肤正常,四肢关节未见明显红肿,无压痛,活动自如,双下肢无水肿。

辅助检查示,尿潜血+++ ,红细胞24 / μL , D-二聚体1.51 mg / L,中性粒细胞百分比87.3%,淋巴细胞百分比10.9%,淋巴细胞 $0.620 \times 10^9 / \text{L}$,C反应蛋白14.6 mg / L。血小板水平正常,无其他可疑致敏物局部接触史,皮损边界不清,压之不褪色,根据患者发病情况及皮疹特点,排除血小板减少性紫癜及接触性皮炎,诊断为过敏性紫癜。

入院诊断:紫癜;冠心病,不稳定型心绞痛;脑梗死;白内障术后。

2 治疗经过

入院后医师考虑为药源性过敏性紫癜可能性大,遂停用脑心通胶囊,换用复方甘草酸苷60 mL及维生素C 2 g + 葡萄糖酸钙1 g静脉滴注,西替利嗪10 mg口服,均为每日1次;同时予莫米松乳膏(每日1次)、多磺酸粘多糖乳膏(每日2次)对症治疗。2 d后,患者皮疹较前有所消退,皮疹颜色变暗、浅,但仍间断出现单个散发皮疹,饮食尚可,睡眠欠佳,阵发性腹痛,但无发热等其他

治疗药物	我院								院外			
	2月6日	2月7日	2月8日	2月9日	2月10日	2月11日	2月12日	2月13日	2月14日	2月15日	2月16日	2月17日
呋喃布芬片	0.2 g,口服,每日1次											
瑞舒伐他汀钙片	10 mg,口服,每日1次											
雷贝拉唑肠溶片	10 mg,口服,每日1次											
脑心通胶囊					1.2 g,口服,每日3次							

图1 患者住院前用药情况汇总

Fig.1 Summary of medication of the patient before hospitalization

特殊不适,加予甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg 静脉滴注(每日1次),2月23日换为甲泼尼龙片12 mg(早)+8 mg(晚)口服(每日1次)。2月24日,患者腹痛加剧,大便1次,初为成形大便,后为稀水样血便,伴恶心,无呕吐,皮疹处无瘙痒、疼痛。急查血常规示白细胞计数 $10.63 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比86.1%,中性粒细胞数 $9.152 \times 10^9/L$,血小板计数 $239 \times 10^9/L$;凝血常规示D-二聚体4.69 mg/L;大便潜血阳性;艰难梭菌毒素和抗原检测无明显异常。腹盆腔CT示升结肠及横结肠管壁增厚,周围脂肪间隙模糊,见条索状密度增高影,考虑结肠改变,结肠炎可能大。

根据患者下肢紫癜、腹痛及消化道出血等病情特点,考虑为严重的以皮肤紫癜首发的腹型过敏性紫癜,加予泮托拉唑40 mg 静脉滴注(每日1次)对症治疗。2月26日,患者腹痛症状仍反复出现,伴恶心,纳差,大便示有隐血,对其加予地衣芽孢杆菌活菌胶囊0.5 g,复方谷氨酰胺肠溶胶囊2粒,均口服,每日3次,停用甲泼尼龙片。2月27日,四肢皮肤散在分布瘀点,颜色较浅,皮疹较前明显好转,停用西替利嗪。2月28日复查血常规示,白细胞计数 $6.24 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比81.9%,中性粒细胞数 $5.11 \times 10^9/L$,血小板计数 $194 \times 10^9/L$ 。3月1日,患者未再出现腹痛、腹泻,四肢皮肤散在分布淤点、淤斑均消退,部分遗留淡褐色色素沉着斑,病情恢复良好,四肢关节未见明显红肿,无压痛,停用维生素C、葡萄糖酸钙、泮托拉唑、复方甘草酸苷、地衣芽孢杆菌活菌胶囊、复方谷氨酰胺肠溶胶囊,予以出院。

出院带药:复方甘草酸苷片(口服,每次50 mg,每日3次),泮托拉唑钠肠溶片(口服,每次40 mg,每日1次),

莫米松乳膏(外用,每日1次),多磺酸粘多糖乳膏(外用,每日2次)。

患者此次住院期间具体用药情况见图2。

3 讨论

3.1 关联性评价

患者既往无皮肤疾病史及药物食物过敏史,因冠心病服用吲哚布芬、瑞舒伐他汀和雷贝拉唑,后加用脑心通胶囊进一步改善胸闷、憋气等症状,以脑心通胶囊治疗4 d后双胫前皮肤出现紫红色斑疹,皮损处阵发性轻度痒感、刺痛感,患者自行停用前3种药物,继续服用脑心通胶囊,之后皮疹症状进行性加重,并伴有阵发性腹痛,而停用脑心通胶囊2 d后,患者皮疹较前好转,停用6 d后患者腹痛加剧和出现消化道出血。综合以上情况,考虑为迟发性腹型过敏性紫癜。

查阅上述4种药物的药品说明书,均未发现过敏性紫癜相关药品不良反应。另外,通过查阅世界卫生组织药品不良反应的数据库(VigiAccess网站)发现,截至2023年2月,共收录吲哚布芬、瑞舒伐他汀、雷贝拉唑发生皮肤不良反应108例、7 045例、260 4例,分别包含紫癜19例、34例、12例。检索PubMed、中国知网和万方数据库,查阅4种药物与过敏性紫癜的相关性,截至2023年2月,仅发现国外瑞舒伐他汀相关的累及结肠及小肠的过敏性紫癜病例1例^[3]和国内脑心通致过敏性紫癜病例1例^[4]。结合以上数据,采用诺氏评估量表^[5]对患者服用的4种药物与出现过敏性紫癜的因果关系进行评分。

吲哚布芬、雷贝拉唑、瑞舒伐他汀,评分均为1分或2分,评定为“可能有关”,联系相对弱。而脑心通评分为6分,提示患者出现严重腹型过敏性紫癜很可能与服用该药有关。

治疗药物	我院皮肤科											
	2月18日	2月19日	2月20日	2月21日	2月22日	2月23日	2月24日	2月25日	2月26日	2月27日	2月28日	3月1日
复方甘草酸苷注射液	60 mL, 静脉滴注, 每日1次											
西替利嗪片	10 mg, 口服, 每日1次											
维生素C注射液	2 g, 静脉滴注, 每日1次											
葡萄糖酸钙注射液	1 g, 静脉滴注, 每日1次											
糠酸莫米松乳膏	0.5 g, 外用, 每日1次											
多磺酸粘多糖乳膏	0.5 g, 外用, 每日2次											
甲泼尼龙琥珀酸钠	40 mg, 静脉滴注, 每日1次											
甲泼尼龙片						12 mg(早)+8 mg(晚), 口服, 每日1次						
注射用泮托拉唑钠							40 mg, 静脉滴注, 每日1次			40 mg, 静脉滴注, 每日2次		
地衣芽孢杆菌活菌胶囊										0.5 g, 口服, 每日3次		
复方谷氨酰胺肠溶胶囊										2粒, 口服, 每日3次		

图2 患者住院期间用药情况

Fig. 2 Medication of the patient during hospitalization

3.2 过敏性紫癜临床特点

过敏性紫癜是常见的血管变态反应性出血性疾病。其直接病因常难确定,可能与感染、食物、药物等多种因素有关,且发病机制目前尚未完全阐明^[6]。其中由药物引发的过敏性紫癜,常出现在用此类药物(如异烟肼、雷尼替丁、水杨酸类制剂等)治疗某种原发病的过程中^[7]。过敏性紫癜临床主要表现为皮肤紫癜、黏膜出血,也可伴皮疹、关节痛、腹痛等。根据临床表现,过敏性紫癜分为单纯型、关节型、腹型、肾型及混合型,单纯型最常见,主要表现为皮肤紫癜^[8]。腹型紫癜主要表现为腹痛,可伴恶心、呕吐,腹泻、便血,大部分腹型紫癜患者皮肤紫癜症状出现于腹痛之前。本案例中,根据患者的发病特点及临床表现,排除血小板减少性紫癜及接触性皮炎,符合过敏性紫癜诊断,且考虑为严重腹型过敏性紫癜。

3.3 脑心通药品不良反应风险因素分析

脑心通基于补阳还五汤化裁而得。其中,黄芪为君药,益气活血;地龙、水蛭、全蝎为臣药,通经透络;当归、川芎、丹参等活血化瘀药为佐药,辅助疏通瘀阻;桑枝、桂枝、牛膝为使药,温经通脉^[9]。组方中水蛭有小毒,全蝎有毒。目前发现,水蛭的不良反应表现,轻者出现口干、便秘、乏力,重者出现恶心、呕吐、剧烈腹痛甚至昏迷等。全蝎不良反应表现,轻者头痛、心慌、血压升高,严重者血压突然下降,呼吸困难甚至呼吸麻痹等^[2]。脑心通胶囊作为复方制剂,组方中成分复杂,药理作用不明确^[10],且含有毒成分,加之药材的来源和提取过程的差异,均可能是该不良反应发生的原因。

3.4 临床用药安全及防范建议

脑心通胶囊具有抗血小板聚集、抗血栓、抗炎、抗动脉粥样硬化等药理作用^[11-14],主要用于治疗脑梗死、冠心病等缺血性心脑血管疾病,且常与抗血小板聚集药物联用。该药药品说明书^[15]仅提示“使用本品后可能会出现恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻、腹部不适、便秘、口干、头晕、头痛、皮疹、瘙痒、心悸、呼吸困难、潮红、过敏反应等”。国内报道脑心通致过敏性紫癜病例仅1例,目前该不良反应未收入药品说明书中。该报道病例中,患者服用脑心通1h后即出现全身皮肤可见散在的米粒大小鲜红色斑疹,为速发的典型的皮肤过敏性紫癜,停药对症治疗5d后好转^[4]。与该报道不同的是,本研究中患者服用脑心通4d后才开始出现紫癜症状,且以皮肤紫癜为首发,继而出现腹痛、便血等症状,伴消化道出血、结肠受累,为迟发性的腹型过敏性紫癜,这是未能首先发现脑心通胶囊与过敏性紫癜相关的重要原因。患者此次出现的药品不良反应病情重,病程长,对症支持治疗11d才好转出院,应予以重视,临

床药师及医师应加强用药监护,避免再次发生严重药品不良反应。同时,建议药品生产厂家和广大医务工作人员应加强药物警戒,有关部门必要时应对药品说明书进行修订。

参考文献

- [1] 刘龙涛,付长庚. 脑心通胶囊临床应用中国专家共识[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(9):1039-1042.
- [2] 李春晓,赵 娅,李学林,等. 脑心通胶囊上市后临床安全性文献研究[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(20):2158-2164.
- [3] AYSUN KA, ERFAN G, OZNUR M, et al. The first case of Henoch - Schonlein purpura associated with rosuvastatin: colonic involvement coexisting with small intestine [J]. BMJ Case Rep, 2014, 2014:bcr2013202644.
- [4] 杨 际,聂红卫,马贵峰. 口服步长脑心通胶囊致过敏性紫癜1例[J]. 临床军医杂志,2005,33(6):713.
- [5] 戚留英. 药师利用诺氏评估量表会诊药物不良反应与思考[J]. 中医药管理杂志,2022,30(24):86-88.
- [6] 杨 浩,陈 涛. 过敏性紫癜的诊治进展[J]. 医学综述, 2020,26(19):3854-3859.
- [7] 王志梅,王 岩. 过敏性紫癜的病因分析[J]. 中国中西医结合儿科学,2019,11(1):41-44.
- [8] 杨绪娟,胡瑜霞,农 祥,等. 过敏性紫癜的研究进展[J]. 皮肤病与性病,2017,39(2):105-108.
- [9] 严曾豪,张伟健,吴 灏,等. 脑心通胶囊的物质基础及其改善代谢紊乱相关疾病作用及机制的研究进展[J]. 中山大学学报(自然科学版),2021,60(3):12-18.
- [10] 吕小琴,马敏康,朱 勇,等. 中成药说明书安全性信息及不良反应监测数据分析[J]. 中国现代应用药学,2019,36(4):493-498.
- [11] WANG Z, LIU P, HU M, et al. Naoxintong restores ischemia injury and inhibits thrombosis via COX2 - VEGF / NFκB signaling[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 270: 113809.
- [12] ZHANG L, CHEN L, YOU X, et al. Naoxintong capsule limits myocardial infarct expansion by inhibiting platelet activation through the ERK5 pathway [J]. Phytomedicine, 2022, 98: 153953.
- [13] WANG X, YIN Z, CAO P, et al. NaoXinTong Capsule ameliorates memory deficit in APP / PS1 mice by regulating inflammatory cytokines[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 110964.
- [14] YANG X, SUN L, LI Y, et al. NaoXinTong Inhibits the Advanced Atherosclerosis and Enhances the Plaque Stability in Apolipoprotein E Deficient Mice[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2016,67(3):203-211.
- [15] 药智数据. 陕西步长制药有限公司脑心通胶囊说明书[EB/OL]. (2020-05-14)[2023-03-01]. <https://db.yaozh.com/instruct/20853.html>.

(收稿日期:2023-03-28;修回日期:2023-06-19)