

果满意,操作简便,不良反应发生率较低,且多为局部和一过性的。但由于肉毒素在某些疾病和人群中使用的安全性、有效性和使用剂量尚未确定,所以 2008 年 2 月美国食品和药品管理局指出,不论用于疾病治疗或美容,肉毒素的注射剂量均需严格控制<sup>[2]</sup>。

肉毒素 A 为具有免疫原性的大分子蛋白质,在制剂生产过程中可能会有少量杂质,两者都可形成完全抗原或半抗原而引起变态反应。本例患者从用药到出现明显症状为 1 h 左右,发病较为迅速,可能为 I 型变态反应。患者可能以前接触过此类抗原或半抗原,诱导了体内 IgE 抗体的产生,IgE 与肥大细胞表面的 IgE 高亲和力受体结合,致敏后的机体再次接触同类物质,能够通过 IgE 抗体,进一步激活肥大细胞,使其脱颗粒引起炎症介质的释放,造成机体的损伤<sup>[3]</sup>。肉毒素 A 引起的过敏反应临床并不多见,有时需要与此药引起的中毒症状相鉴别<sup>[4]</sup>。肉毒素对人的半致死量为 40 U/kg,体重 50 kg 的人其半致死量为 2 000 U,而本例患者用于美容除皱的总剂量 < 50 U/次,用量在安全范围内,因此可以排除药物

中毒的可能。为了确保临床疗效和用药安全,使用此药前必须详细了解患者有无过敏史。当注射完毕后,至少需要观察 30 min。一旦出现过敏反应,应立即停药,并根据临床症状,选用肾上腺素、糖皮质激素以及其他药物对症治疗。

#### 参考文献

- [1] 苏庆春, 张永玉. A 型肉毒素在去皱应用中常见的副反应[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(2): 53-54.
- [2] 邱泽武, 王喆, 彭晓波, 等. 肉毒素美容中毒 6 例患者的临床表现与救治[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(2): 114-116.
- [3] 高晓明. 医学免疫学基础[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2001: 189-191.
- [4] 张浩. A 型肉毒素注射致过敏反应 1 例[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(36): 8963.

(收稿日期: 2010-08-13)

(本文编辑: 杨秋生)

## 厄洛替尼致肺腺癌患者多器官损害

沈立茹<sup>1a</sup> 刘丽丽<sup>1b</sup> 毕瑞<sup>1a</sup> 单冰菊<sup>1b</sup> (唐山市人民医院<sup>1a</sup>药剂科, <sup>1b</sup>放射化学治疗科, 河北 唐山 063001)

**摘要** 1 例 48 岁男性左肺腺癌患者, 在紫杉醇 + 顺铂方案化疗结束后口服厄洛替尼 150 mg, 1 次/d 维持治疗。服药 3 d 后患者出现多发性痤疮样皮疹、咳嗽、胸闷、气短。胸部 CT: 左侧胸腔积液, 左侧胸壁、纵隔胸膜及叶间胸膜下结节较前增大, 双肺下叶间质性炎症反应。给予美洛西林-舒巴坦和甲泼尼龙治疗, 同时继续服用厄洛替尼。2 周后患者症状缓解, 停用美洛西林-舒巴坦和甲泼尼龙。厄洛替尼单药使用 4 d 后皮疹加重, 间质性肺炎复发伴间断发热, 肾功能异常 (BUN 14.6 mmol/L, SCr 172 μmol/L)。停用厄洛替尼, 再次给予抗感染和甲泼尼龙治疗 1 周后患者皮疹消退, 肾功能恢复正常, 胸部 CT 示间质性炎症反应消失。

**关键词** 厄洛替尼; 不良反应; 多器官损害; 皮疹; 间质性肺炎; 肾损害

**中图分类号** R 979.19

**文献标识码** B

**文章编号** 1008-5734(2010)5-0361-02

## Erlotinib-induced multiple organ injury in a patient with lung adenocarcinoma

Shen Liru<sup>1a</sup>, Liu Lili<sup>1b</sup>, Bi Rui<sup>1a</sup>, Shan Bingju<sup>1b</sup> (<sup>1a</sup>Department of Pharmacy, <sup>1b</sup>Department of Radiochemotherapy, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063001, Hebei Province, China)

**ABSTRACT** A 48-year-old man with left lung adenocarcinoma received erlotinib 150 mg once daily orally for maintenance treatment after the chemotherapy regimen with paclitaxel and cisplatin. After 3 days of erlotinib therapy, he developed widespread acne-like eruptions, cough, tight chest and shortness of breath. Chest CT showed left pleural effusion, an increase in nodule size in left chest wall, mediastinal pleura and interlobar pleura, and interstitial inflammatory changes in lower lobes of the lungs. Mezlocillin/sulbactam and methylprednisolone were given, and he continued receiving erlotinib. Two weeks later, his symptoms relieved, mezlocillin/sulbactam and methylprednisolone were discontinued. After 4 days of erlotinib use alone his eruptions became aggravated, interstitial pneumonia relapsed with fever and abnormal renal function (BUN 14.6 mmol/L, SCr 172 μmol/L). Erlotinib was discontinued. After receiving one week of anti-infective drug and methylprednisolone therapy again, his skin eruptions vanished and renal function returned to within the normal range. Chest CT showed his interstitial inflammatory symptoms disappeared.

**KEY WORDS** erlotinib; adverse reactions; multiple organ injury; skin rash; interstitial pneumonia; renal damage

患者男, 48 岁, 因皮疹、咳嗽、胸闷、气短 3 d 于 2009 年 9 月 15 日入院。入院前 5 个月患者被诊断为左肺腺癌, 给予培美曲塞 + 顺铂, 化疗 1 个周期。化疗后出现喘息、呼吸困

难, 胸部 CT 示左侧胸腔大量积液, 考虑疗效不佳, 改行紫杉醇 + 顺铂方案, 21 d 为 1 个疗程, 重复 6 个疗程。化疗后胸腔积液消失, 病灶稳定。化疗期间监测肝、肾功能均正常。化

疗结束 2 周后改为厄洛替尼 150 mg, 1 次/d 口服维持治疗。用药第 3 天患者出现多发性痤疮样皮疹, 颜面部及腹部居多, 随之出现咳嗽、胸闷、气短, 遂入院。患者既往体健, 左下肢深静脉血栓 10 个月余, 曾用华法林治疗。幼年时患过甲型肝炎。无输血史, 无食物及药物过敏史, 无家族遗传病史。实验室检查: WBC  $16.68 \times 10^9/L$ , RBC  $3.96 \times 10^{12}/L$ , Hb 114 g/L, BUN 11.37 mmol/L, Scr 146  $\mu\text{mol/L}$ , UA 484  $\mu\text{mol/L}$ , 肝功能未见异常。胸部 CT: 左侧胸腔积液, 左侧胸壁、纵隔胸膜及叶间胸膜下结节较前增大, 双肺下叶间质性改变。给予美洛西林-舒巴坦 3.75 g, 2 次/d 静脉滴注; 甲泼尼龙开始剂量为 80 mg, 病情稳定后减量至 40 mg, 1 次/d 静脉滴注; 同时继续给予厄洛替尼。2 周后患者症状缓解, 复查胸部 CT 示胸腔积液减少, 间质性改变消失。入院第 15 天停用美洛西林-舒巴坦和甲泼尼龙。继续行厄洛替尼单药治疗, 4 d 后皮疹再次加重, 颜面部为主, 表现为面部肿胀, 皮疹破溃出血, 且轻微刺痛。随之咳嗽加重, 间断发热, 体温最高达 37.9  $^{\circ}\text{C}$ , 双肺呼吸音粗, 可闻及少量湿啰音。胸部 CT: 左侧少量胸腔积液, 双肺下叶间质炎性改变。急查肾功能: BUN 14.6 mmol/L, Scr 172  $\mu\text{mol/L}$ , 肾损害较前加重, 考虑为厄洛替尼的不良反应。停用厄洛替尼, 给予抗炎及糖皮质激素治疗。1 周后复查, 患者皮疹消退, 间质性肺炎好转, 肾功能恢复正常。

**讨论** 本例患者在行紫杉醇+顺铂化疗后病情稳定, 为维持疗效改为厄洛替尼单药给药, 3 d 后出现皮疹、咳嗽、气短等症状, 实验室检查示肾功能异常, 胸部 CT 检查为间质性肺炎。经抗感染及激素治疗后好转, 但停用激素后继续用药 4 d, 患者皮肤、肺和肾脏损害再次加重。停用厄洛替尼后经对症治疗恢复正常。患者在服该药期间未用其他药物, 既往无药物过敏史, 因此考虑皮肤、肺和肾脏等多器官损害与厄洛替尼有关。

厄洛替尼属于小分子酪氨酸激酶抑制剂, 选择性作用于酪氨酸激酶受体的表皮生长因子受体亚型 (EGFR-TK), 其作用机制可能是在细胞内与底物竞争, 抑制 EGFR-TK 磷酸化, 阻断肿瘤细胞信号的转导, 抑制肿瘤细胞的生长, 诱导其凋亡<sup>[1]</sup>。厄洛替尼相关皮肤不良反应较常见, III 度以上的皮疹发生率为 9%, 约 1% 的患者因此而终止治疗; 其他不良反应有皮肤干燥、痤疮、甲沟炎<sup>[2]</sup>和腹泻等。严重肺毒性的发

生率约为 0.6%, 包括肺炎、间质性肺炎、阻塞性肺炎、肺纤维化和急性呼吸窘迫综合征等<sup>[3]</sup>。目前对于厄洛替尼导致间质性肺病 (ILD) 的机制尚不清楚, 可能与药物直接在肺内代谢有关, 也可能为药物引起的超敏反应所致。Makris 等<sup>[4]</sup>报道 1 例非小细胞肺癌患者服厄洛替尼 2 个月 after 出现发热、进行性呼吸困难, 3 周后因呼吸衰竭死亡。雷莉等<sup>[5]</sup>也报道了 2 例肺癌患者因服用厄洛替尼导致急性间质性肺炎死亡。因此, 当患者出现急性或不能解释的肺部症状时最好停药, 对症治疗。

本例患者口服厄洛替尼后出现肾功能异常, BUN 和 Scr 均明显升高, 停药后恢复正常。目前已有厄洛替尼导致患者死于肝肾综合征的报道<sup>[6]</sup>, 然而, 关于厄洛替尼致肾损害的报道少见, 其发病机制尚未明确。初步推断肾功能异常可能为一过性反应, 值得进一步研究。

本例患者服用厄洛替尼后同时出现皮肤、肺及肾脏等多器官损害, 实属罕见, 希望引起临床医生注意。

#### 参考文献

- [1] Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase Signalling [J]. *Nature*, 2001, 411(6835): 355-365.
- [2] 邓笑伟, 徐铭宝, 陕海丽, 等. 厄洛替尼致严重甲沟炎 [J]. *药物不良反应杂志*, 2008, 10(4): 296.
- [3] 吴东, 张晓彤, 李龙芸. 抗肿瘤新药厄洛替尼用于非小细胞肺癌靶向治疗的研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2006, 9(1): 100-103.
- [4] Makris D, Scherpereel A, Copin MC, et al. Fatal interstitial lung disease associated with oral erlotinib therapy for lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 150-153.
- [5] 雷莉, 罗继征, 孟军英, 等. 厄洛替尼引起急性间质性肺病死亡 2 例 [J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(4): 277-278.
- [6] 黄世杰. 厄洛替尼引发肝损害的警告 [J]. *国际药理学研究杂志*, 2009, 36(1): 5.

(收稿日期: 2010-07-19)

(本文编辑: 杨秋生)

## 左氧氟沙星致大疱性表皮松懈症型药疹并肾损害

卞海林 (江苏省盐城市第一人民医院药剂科, 江苏 盐城 224006)

**摘要** 1 例 83 岁女性患者因胆道感染给予左氧氟沙星注射液 0.3 g 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 1 次/d 静脉滴注。次日, 患者 T 39.5  $^{\circ}\text{C}$ , 出现皮肤红斑、瘙痒, 继而出现大水疱, 部分破溃, 主要见于胸腹部、臀部及会阴部; 尼氏征 (+)。实验室检查: WBC  $8.43 \times 10^9/L$ , N 0.74,  $\beta_2$ -微球蛋白 12.80 mg/L, Scr 458  $\mu\text{mol/L}$ , BUN 16.0 mmol/L, 尿酸 404  $\mu\text{mol/L}$ , 尿蛋白 (+)。诊断为大疱性表皮松懈症型药疹合并肾损害。停用左氧氟沙星, 改为头孢他啶 1.0 g, 1 次/d 静脉滴注; 甲泼尼龙 80 mg, 2 次/d 静脉滴注; 异丙嗪 12.5 mg 肌肉注射; 泮托拉唑 40 mg 静脉滴注; 并外用甲紫及其他对症治疗。治疗 7 d 后患者肾功能基本恢复, 皮损好转但臀部破溃仍存在。约 1 个月 after 患者完全恢复。

**关键词** 左氧氟沙星; 不良反应; 大疱性表皮松懈症; 肾损害

**中图分类号** R 978

**文献标识码** B

**文章编号** 1008-5734(2010)5-0362-02