

阿司匹林治疗小儿类风湿性关节炎引起的严重不良反应 2 例

王 刚(重庆 400014 重庆医科大学儿童医院)

本文报道了国内少见的用阿司匹林(Aspirin 下称 ASP)治疗类风湿性关节炎所致的瑞氏综合征(Reye's Syndrome 简称 RS)1 例和急性中毒性肝炎 1 例。提示小儿临床用 ASP 须谨慎。

例 1,患者男,11 岁。因发烧伴幼年性类风湿性关节炎 2 月,于 1998 年 4 月入院。查体:咽部充血,扁桃腺 II°肿大,心脏各瓣膜区未闻及明显杂音,四肢关节亦无明显红肿,热等。但疼痛明显,跛行, $T38.5^{\circ}\text{C}$, $P110$ 次/min, $R24$ 次/min,抗“O”1250u,SR 110 mm/h,C-反映蛋白阴性,免疫球蛋白 IgA, IgG, IgM 均正常, $WBC10.9 \times 10^9/L$,N53%,L35% X 摄片提示风湿性关节炎。诊断为幼年性类风湿性关节炎,风湿热。给予

青霉素 80 万 u im bid,口服强的松 10 mg,tid。2 周后自觉疼痛明显消失,行走基本正常;复查 SR 49 mm/h,X 摄片四肢关节无明显病变,家属要求出院,医嘱口服强的松并随访半年。但半月后家属自行改服 ASP 0.6 tid,服至第 8 周患儿出现呕吐,烦躁,继而谵狂,面色苍白等。再度入院,查体 $T39^{\circ}\text{C}$, $P120$ 次/min, $R120$ 次/min, $R28$ 次/min,腹胀,肝肋下触及,昏迷状,即停用 ASP 给予能量合剂,脱水剂及 O_2 ,次日神志转清, $WBC 27 \times 10^9/L$,N89%,L14%,ECG 示多导联 T 波倒置,肝功能检查正常,表面抗原及 HAV 均为阴性,GPT 42u,GOT 120u;血气分析 pH 7.24, $P CO_2 58$ mmHg, $HCO_3^- 35$ mol/L BE < 0,当晚再度意识改变,并逐渐转入深昏迷状态,

中国现代应用药学杂志 2000 年 2 月第 17 卷第 1 期

脑膜刺激征阴性,视神经乳头水肿,巴彬氏征两侧阳性,经抢救无效于第3日晨死亡,诊断为ASP诱发RS。

例2,患者女,8岁。游走性关节炎5月余伴心累,于1998年2月入院,发病以来踝、腕、膝关节常伴游走性疼痛,跛行,常伴气促无紫绀,红肿,查体T38.5℃,R24次/min,PI00次/min,SR90mm/h,抗“O”625u,WBC $11.4 \times 10^9/L$,N62%,L24%。肝脾未触及,心界不扩大,ECG正常,C-反应蛋白阴性,肝功能及表面抗原HBsAg,HBcAg,抗-HAV及转氨酶均正常,X摄片示四肢关节有风湿性病变。诊断为游走性类风湿关节炎。口服ASP0.3g,tid,2周后出现食欲锐减恶心呕吐,神萎,嗜睡,皮肤弹性差,无黄染。肝肋下1.0cm,质软压痛明显,查肝功正常。HBsAg,HBcAg,HBcAg及抗-HAV均为阴性,SGPT840u,GO T185u。诊断为ASP中毒性肝炎待查。即停服ASP,给氨基酸补液,VitC及肌苷等药物,口服强的松7.5mg,tid,1周后消化道症状消失,复查SGPT35u,GO T42u,肝未触及,2周后出院医嘱口服强的松,随访。

讨论:目前大多数认为RS的发病在于病毒、细菌感染,环境因子,有机磷,氯杀虫剂,常用柳酸盐退热药和酚噻嗪类止吐药物;某些内源性毒素各自地或协同地作用于畜主直接有关,据报道可能是抑制体内干扰素(Interferon)的形成,机体抗病毒能力下降使肝细胞线粒体内氧化磷酸发生偶联而损伤线粒体,造成一系列代谢紊乱,同时长期服用ASP会使ASP酯酶活力下

降是导致RS的原因。本文例1患者因类风湿性关节炎服用强的松未感不适,改用ASP后第6天出现高热,呕吐,谵狂,血象及中性淋巴异常高值,低血糖,血气分析示呼吸性碱中毒(HCO_3^- 35mol/L, PCO_2 58mmHg)等一系列支持RS的临床症状,在这期间未使用ASP以外的其它药物,亦无RS病史,诊断为ASP引起的RS。

有关病毒性肝病的主要诊断依据是血清学标志,而药物所致的急性肝病与此有较大差异。本文例2患儿因类风湿性关节炎有较长时间服用ASP史而出现急性肝炎的临床征状和体征,在此期间未用其它损肝药亦无肝炎病史,停服ASP经保肝治疗后肝脏完全恢复正常,故可确诊为ASP致中毒性肝炎。

国内少见有关ASP致RS和急性肝炎的报道,加上目前对RS的病因和机理不甚明了,其临床症状和体征不明显或与肝毒性脑病类似,很容易造成对RS的漏诊,误诊而延误及时治疗。英、美等国政府已提醒12岁以下儿童慎用ASP,在流感和水痘流行时劝阻小儿用ASP。至于国内小儿是否禁用水杨酸类药物,应在有关部门协同儿科临床通过严格而必要的科学考察再作决定,但就ASP用于儿童后可能引起的严重后果应引起高度重视。笔者建议病毒所致的上呼吸道感染最好不要用ASP等水杨酸类制剂,对于风湿性病变需长期服用ASP时应作定期检查,稍有不适应引起高度重视;当水痘和流感发生时应避免使用水杨酸类制剂。