

药源性胸腔积液的研究进展

黄静^a, 丁群力^b, 吴伦^{a*} (宁波大学医学院附属医院, a.药学部, b.呼吸与危重症科, 浙江 宁波 315020)

摘要: 药源性胸腔积液是一种少见的药物引起的肺部不良反应。已发现较多药物会导致胸腔积液的发生, 然而目前对药源性胸腔积液的认知尚少, 在临床中常常被忽略。本文根据药物引起胸腔积液的相关病例报道和临床研究等文献资料, 阐述药源性胸腔积液的发病率、发病机制、临床表现、诊断流程、治疗手段、相关药物等, 以期临床鉴别药源性胸腔积液提供参考。

关键词: 药源性胸腔积液; 嗜酸性胸腔积液; 药物狼疮性胸腔积液; 肺部不良反应

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)02-0282-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.02.021

引用本文: 黄静, 丁群力, 吴伦. 药源性胸腔积液的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(2): 282-288.

Research Progress in Drug-induced Pleural Effusion

HUANG Jing^a, DING Qunli^b, WU Lun^{a*} (The Affiliated Hospital of Medical School of Ningbo University, a. Department of Pharmacy, b. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ningbo 315020, China)

ABSTRACT: Drug-induced pleural effusion is a rare drug-induced pulmonary adverse reaction. Several drugs have been found to cause pleural effusion, yet drug-induced pleural effusion is still under recognized and often overlooked in clinical practice. This review described the incidence, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic process, treatments and common drugs of drug-induced pleural effusion based on relevant case reports and clinical studies, to provide a clinical reference for the identification of drug-induced pleural effusion.

KEYWORDS: drug-induced pleural effusion; eosinophilic pleural effusion; drug-induced lupus pleurisy; pulmonary adverse reaction

正常胸膜腔中通常含有 5~15 mL 的低蛋白液体, 当生成或吸收平衡被打破时就会导致过多的胸膜腔液体积聚, 即产生胸腔积液。胸腔积液形成的常见病因有恶性肿瘤、肺炎、心力衰竭、结核性胸膜炎、化脓性胸膜炎、乳糜胸、风湿和类风湿性疾病等^[1]。胸腔积液的常规检测分析有助于胸腔积液的病因诊断, 包括胸腔积液的细胞和分类计数, pH 值、葡萄糖、蛋白质、乳酸脱氢酶、腺苷脱氨酶的测定, 细菌培养, 以及细胞学检查等。此外, 根据 Light 标准还可将胸腔积液分为漏出液和渗出液^[1]。

胸腔积液的病因有很多, 其中药物引起的胸腔积液相对少见。目前对药物源性胸腔积液的认识多来自于病例报道。已发现有较多药物与胸腔积液的发生有关, 这些药物可能单独或与器质性疾病一起诱发胸腔积液。然而, 药源性胸腔积液较少被关注, 也没有得到充分的认识, 在临床中也很难被发现或被诊断。

基于此, 笔者通过检索国内外数据库中关于

药源性胸腔积液的病例报道、临床研究等文献资料, 对药源性胸腔积液的发病率、发病机制、临床表现、鉴别诊断、治疗手段、常见药物等做了详细的论述, 以期临床鉴别药源性胸腔积液提供参考。

1 发病率

不同药物导致胸腔积液的发生率差异较大。致病率较高的药物有食管静脉曲张硬化剂(25%~50%)、达沙替尼(15%~35%)等, 而氨氯地平、华法林、吉西他滨、多西他赛、溴隐亭、异维 A 酸、奥氮平、格列齐特、二甲麦角新碱等多数药物少见或罕见导致药源性胸腔积液的发生。

可导致胸腔积液的同类药物的致病率也存在差异。如 Bcr-Abl 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)中, 胸腔积液发生率最高的是达沙替尼(15%~35%)^[2], 其他 Bcr-Abl TKI 诱发胸腔积液的发生率则低很多。在 III 期 BFORE 试验中, 博舒替尼相关的胸腔积液发生率为 1.9%^[3]; 在 DASISION 试验中, 伊马替尼相关的胸腔积液发生

基金项目: 宁波市自然科学基金项目(2018A610278); 浙江省病理生理学技术重点实验室开放基金(201905)

作者简介: 黄静, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: fyhuangjing@nbu.edu.cn *通信作者: 吴伦, 男, 主任药师 E-mail: fywulun@nbu.edu.cn

率为 0.8%^[2]；在 III 期 ENESTnd 试验中，<1% 的患者出现尼洛替尼相关的胸腔积液^[4]。药物性狼疮 (drug-induced lupus, DIL) 相关的胸腔积液的发生率在不同药物之间也有很大差异，以普鲁卡因胺、胍屈嗪使用者中多见，奎尼丁使用者中少见，而氯丙嗪使用者中则罕见发病^[5]。

2 发病机制

药源性胸腔积液的发病机制仍不明确，且不同致病药物间存在差异。可能涉及①DIL 的免疫介导损伤，这可能与氧化代谢异常、DNA 低甲基化、自身抗原的形成有关，如普鲁卡因胺、胍屈嗪；②超敏或过敏反应，如丙戊酸导致的胸腔积液可见胸腔积液和外周血嗜酸性粒细胞增多；③氧化剂损伤；④直接的细胞毒性作用，胺碘酮、甲氨蝶呤对肺组织的直接毒性作用被认为是导致胸腔积液发生的机制之一；⑤化学诱导的炎症反应，食管静脉曲张硬化剂诱导炎症从食道向纵隔胸膜和胸膜空间扩散而导致胸腔积液的发生；⑥毛细血管渗漏，部分药物如多西他赛、吉西他滨、白介素 2 可引起毛细血管渗漏而出现胸腔积液^[6]。

3 临床表现

3.1 发病时间

药源性胸腔积液的发病时间因药物而异，从首次药物暴露到出现胸腔积液的时间跨度可从几小时到几年。急性的药物反应可在用药后几小时至几日内即出现胸腔积液，如呋喃妥因急性胸膜反应、静脉曲张硬化剂相关的胸腔积液^[6]；而发病时间最久的，据报道胸腔积液有发生在丹曲林用药 12 年、辛伐他汀用药 13 年之后^[7-8]。但整体药源性胸腔积液的发病时间通常还是以几周几个月多见。

3.2 发病症状

药源性胸腔积液的患者除胸部影像显示存在胸腔积液外，临床症状通常表现为胸痛、干咳、呼吸困难，部分患者有发热症状。药物狼疮性胸腔积液的患者在出现胸腔积液前大多还会有关节痛、肌痛表现，但也有以胸腔积液为首发症状的患者，同时患者可能还伴有皮疹、血管炎、雷诺现象等^[9]。部分药物导致的可能与液体潴留相关的胸腔积液患者可能还同时合并有外周水肿和体质量增加。此外，也有部分少量胸腔积液患者没有任何不适症状。

3.3 胸腔积液的特点

药源性胸腔积液可表现为单侧，也可表现为双侧。胸腔积液多为中等量以下，大量胸腔积液相对少见。药源性胸腔积液多为渗出液，漏出液少见。部分药物导致的胸腔积液中存在嗜酸性粒细胞增多，但这并不具有特异性，也有报道以中性粒细胞、单核细胞为主的胸腔积液(如药物狼疮性胸腔积液)，以及以淋巴细胞为主的胸腔积液(如达沙替尼、胺碘酮、溴隐亭)。药源性胸腔积液的特点见表 1。

4 诊断标准和流程

目前，药源性胸腔积液没有明确的诊断标准，但可以通过以下几点进行判断：①胸腔积液发生前有相关用药史；②排除了其他可导致胸腔积液的病因；③停用可疑药物后胸腔积液缓解或消失；④重新使用可疑药物后胸腔积液复发(激发试验阳性)。

药源性胸腔积液的诊断流程见图 1。首先，影像学检查明确存在胸腔积液。其次，详细采集患者个人史、家族史、既往病史和用药史。结合实验室检查如血常规、肿瘤标记物、胸水生化、胸膜活检、细菌培养、细胞学检查，排除结核、恶性肿瘤、肺炎、心力衰竭、风湿免疫性疾病等可导致胸腔积液的常见病因。排除常见和少见病因后，对患者的用药史进行全面的药物排查。任何药物都应被考虑为未诊断的胸腔积液的潜在原因，尤其是患者在使用呋喃妥因、胺碘酮、达沙替尼等可引起胸腔积液的药物时应充分考虑药物反应的可能。如高度怀疑药物反应，则停用可疑药物，结合停药后患者的转归情况进行判断药源性胸腔积液的可能性。某些患者可能需要重新启用可疑药物(如无可替代药物需再次使用时，需取得患者同意)，如再次使用可疑药物，胸腔积液再次复发，则可确诊药源性胸腔积液。

5 治疗手段

药源性胸腔积液的主要治疗手段是停用可疑药物，其他可根据病情采用胸腔穿刺引流，应用利尿药、皮质类固醇激素等手段治疗。多数患者在停用可疑药物后胸腔积液可自行缓解。而一些症状较重的患者，应用皮质类固醇激素治疗可加速胸腔积液的消退。在撤药等治疗初期，症状通常会逐渐缓解和改善，但胸腔积液完全消除往往需要数月。但也有个别患者(如呋喃妥因导致急性发作的胸腔积液)在撤药几小时或几天后即痊愈。

表 1 药源性胸腔积液的特点

Tab. 1 Characteristics of drugs-induced pleural effusion

药物	发病率	发病时间	消退时间	积液部位	胸水生化	临床表现	治疗手段	特殊类型	可能的发病机制
胺碘酮	病例报道	2.5 个月~6 年, 平均 6 个月	几周~ 18 个月	单侧或双侧	淋巴细胞为主, 富含蛋白质	咳嗽、呼吸困难、 低热	停药、皮质类固 醇激素	否	直接的细胞毒性 作用或基于免疫 介导的超敏反应
米诺地尔	病例报道	2 个月~2 年	几周	2 例右侧(合 并心包积液), 1 例 左侧	未知	呼吸困难, 个例 有水肿、体质量增加	停药	否	不详
普鲁卡因胺	5%~20%药物 性狼疮, 10%~50% 伴胸腔积液	1 个月~12 年, 平均 1 年	几周~ 几个月	50%双侧	中性粒细胞或 单核细胞为主, 葡萄糖水 平正常	关节痛、肌痛、 发热等狼疮样 临床表现, 呼 吸困难、胸痛、 干咳	停药、皮质类固 醇激素	药物狼疮性 胸腔积液	药物性狼疮的免 疫介导损伤
胍屈嗪	5%~10%药物 性狼疮, 5%伴胸腔 积液	几个月~几年	几周~ 几个月	50%双侧	中性粒细胞或 单核细胞为主, 葡萄糖水 平正常	关节痛、肌痛、 发热等狼疮样 临床表现, 呼 吸困难、胸痛、 干咳	停药、皮质类固 醇激素	药物狼疮性 胸腔积液	抑制细胞外信号 调节激酶途径 降低 T 细胞 DNA 甲基化 从而引发狼疮 性变化
呋喃妥因	5%~25%急性 胸膜反应, 1/3 出现胸 腔积液	急性: 几小时~ 几天 慢性: 几个月~ 几年	急性: 1 周 慢性: 几周	单侧常见	多数伴嗜酸性 粒细胞增多	干咳、胸痛、呼 吸困难、发热	停药、皮质类固 醇激素	药物嗜酸性 胸腔积液 (多数患者)	超敏反应
丙戊酸	病例报道	几周~几个月	几天~几周	单侧或双侧	嗜酸性粒细胞> 40%, pH>7.5	干咳、呼吸困难、 发热	停药	药物嗜酸性 胸腔积液	超敏反应或是氧 化剂诱导损伤
氯氮平	病例报道	几周~几个月	几天~几周	单侧或双侧	部分患者嗜酸性 粒细胞增多	干咳、胸痛、呼 吸困难、发热	停药	药物嗜酸性 胸腔积液 (部分患者)	超敏反应
甲氨蝶呤	10%肺毒性 反应, 至少 10%~15% 出现胸膜 炎或胸腔 积液	常见: 几天~ 几周 罕见: 几个月~ 几年	几周~ 几个月	单侧或双侧	个例嗜酸性粒细 胞增多	咳嗽、呼吸困难、 发热	停药、非甾体抗 炎药/皮质类 固醇激素	药物嗜酸性 胸腔积液 (部分患者)	直接细胞毒性 作用或过敏性 反应
多西他赛	偶见	常见多疗程用 药后, 累积剂 量达 400~ 500 mg·m ⁻² 以上; 也可见 一个疗程时	不详	单侧或双侧	不详	呼吸困难、水肿	停药、胸腔引 流、利尿剂、 皮质类固醇 激素	否	毛细血管渗漏综 合征
达沙替尼	15%~35%	11~15 个月	几周	单侧或双侧	淋巴细胞为主	呼吸困难、胸痛、 干咳和运动耐 力下降	停药或减量、应 用利尿剂、胸 腔穿刺引流、 短期皮质类 固醇激素	否	抑制 SFKs 和 PDGFR-β 从 而导致血管内 皮通透性的改 变和间质顺应 性降低
溴隐亭	病例报道	12~48 个月	几个月	单侧或双侧	淋巴细胞为主, 个例嗜酸性粒 细胞增多	不常伴有胸痛	停药	药物嗜酸性 胸腔积液 (部分患者)	不详
白细胞介素 2	偶见	不详	不详	不详	不详	呼吸困难	血氧饱和度无 法维持>95% 停药	否	毛细血管渗漏综 合征
食管静脉曲张硬化剂	20%~50%	EVS 术后 24~ 48 h	几天~几周	常见右侧, 也可左侧 或双侧, 取决于注 射部位	不详	胸痛、发热、吞 咽困难; 部分 患者无不适 症状	无症状不需治 疗; 有症状应 禁食或仅口服 液体, 胸腔 穿刺引流	否	炎症从食道向纵 隔胸膜和胸膜 空间扩散

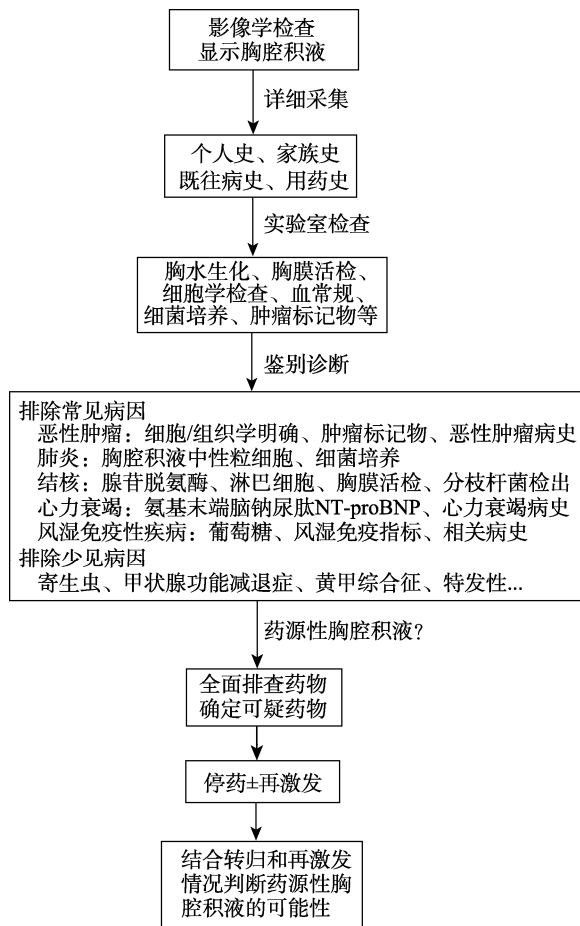


图1 药源性胸腔积液的诊断流程

Fig. 1 Diagnostic process of drug-induced pleural effusion

6 药源性胸腔积液的特殊类型

6.1 药物狼疮性胸腔积液

药物诱导的红斑狼疮患者中有 1/3 出现胸腔积液，这与免疫介导损伤有关^[9]。Arnaud 等^[10]利用 WHO 药物警戒数据库发现有 118 种药物可引起 DIL，其中明确可致 DIL 的药物有普鲁卡因胺、胍屈嗪、米诺环素、奎尼丁、异烟肼、特比萘芬、甲基多巴、双胍屈嗪和氯丙嗪。报告率较高的可疑药物还有抗肿瘤坏死因子治疗药物英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗，以及干扰素- α 等^[11]。药物狼疮性胸腔积液多为少量胸腔积液，约 50% 的患者表现为双侧。胸腔积液有以中性粒细胞为主，也有以单核细胞为主；胸腔积液中葡萄糖水平一般是正常的。停药后，症状通常可以缓解，必要时加用小剂量的皮质类固醇激素可加速恢复^[6, 9]。

6.2 药物嗜酸性胸腔积液(eosinophilic pleural effusion, EPE)

EPE 是药源性胸腔积液的类型之一。EPE 由 Harmsen 在 1894 年首次提出，是指胸腔积液中嗜

酸性粒细胞含量 $\geq 10\%$ ^[12]。EPE 常见的病因有胸膜刺激或创伤(如气胸、胸腔手术)、恶性肿瘤、肺炎、肺结核、肺栓塞、肺嗜酸粒细胞浸润症、类风湿性胸膜炎，以及药物反应等^[13-14]。药物诱发的 EPE 被怀疑可能与药物过敏或超敏反应、氧化剂损伤和免疫机制有关。根据文献报道，以下药物可诱发 EPE：丙戊酸、丙基硫脲嘧啶、异维 A 酸、呋喃妥因、维生素 B6/H、华法林、溴隐亭、丹曲林、格列齐特、美沙拉明、氯氮平、奥氮平、替扎尼丁、三苯氧胺、氟西汀、甲泼尼龙、甲氨蝶呤、纤维蛋白密封剂、地尔硫卓、咪达普利、赖诺普利、卡托普利、辛伐他汀、达托霉素、托舒沙星^[8, 15-26]。这些药物大部分是神经系统药物、心血管药物、化学和抗菌药物。此外，据报道使用丙戊酸、呋喃妥因、格列齐特、丹曲林、华法林、替扎尼定和氟西汀的患者出现胸腔积液嗜酸性粒细胞增多的同时也合并出现了外周血嗜酸性粒细胞增多^[25]。

7 药源性胸腔积液的相关药物

7.1 心血管药物

胺碘酮是一种抗心律失常药。接受胺碘酮治疗的患者可发生各种形式的肺疾病，包括间质性肺炎、实质性肺炎、急性呼吸窘迫综合征、肺结节，罕见情况下也可发生胸腔积液^[27]。胺碘酮诱发的胸腔积液多发生在胺碘酮治疗 6 个月后，报道出现最早是在用药后 2.5 个月，也有胺碘酮治疗 6 年后发生的报道。胺碘酮引起的胸腔积液多为渗出液，可表现为单侧或双侧，以淋巴细胞为主，富含蛋白质。胸腔积液的出现通常伴有肺部实质受累，但也有胸腔积液单独发生的报道^[28]。

米诺地尔是一种血管扩张剂，主要用于治疗顽固性高血压。有报道米诺地尔可以引起心包和胸腔的积液，其性质可能为渗出液。米诺地尔被发现能诱发慢性肾脏病患者胸腔积液的发生^[29]；也有无基础肾脏疾病患者出现单纯性渗出性胸腔积液的报道^[30]；此外还有 1 例局部应用米诺地尔出现胸腔积液的报道^[31]。

普鲁卡因胺是一种抗心律失常药。普鲁卡因胺使用者中有 15%~20% 可能出现 DIL 症状，其中又有 10%~50% 的患者会出现胸膜炎和胸腔积液^[32]。药物诱发的狼疮最早可发生在治疗开始后 1 个月，最晚可发生在治疗后第 12 年，平均发病时间为 1 年。普鲁卡因胺所致的狼疮胸膜炎通常可见抗核

抗体(antinuclear antibody, ANA)升高^[6]。

肼屈嗪是一种血管扩张药。5%~10%接受肼屈嗪治疗的患者会出现 DIL 的临床表现,其中有 5% 出现胸膜炎和胸腔积液^[32]。肼屈嗪引起的胸腔积液,女性发生率高于男性;发生率呈剂量相关性,每日 200 mg 剂量的肼屈嗪的胸腔积液发生率高于每日 100 mg(10.4% vs 5.4%)^[33]。肼屈嗪引起的 DIL 患者中>95%的患者存在 ANA、抗组蛋白抗体,20%存在类风湿因子抗体,<5%的患者存在抗双链 DNA 抗体^[34]。机制方面,肼屈嗪被认为可能通过抑制细胞外信号调节激酶途径降低 T 细胞 DNA 甲基化从而引发狼疮性变化^[35]。

7.2 抗菌药物

呋喃妥因是一种主要用于预防和治疗下尿路感染的抗菌药物。呋喃妥因所致的肺胸膜反应可分为急性和慢性。急性胸膜反应可在 5%~25% 服用呋喃妥因的患者中出现,其中有 1/3 出现胸腔积液^[6]。而胸腔积液在呋喃妥因所致的慢性胸膜反应中则相对少见。呋喃妥因急性胸膜反应多发生在用药几小时或几天后,慢性反应则发生在数月或数年之后。患者症状表现为呼吸困难、干咳和发热。胸腔积液最常见的是单侧,且大多数患者同时伴有胸腔积液和外周血嗜酸性粒细胞增多^[36-37]。呋喃妥因所致的胸腔积液患者在撤药后 1~4 d 临床症状会逐渐好转,急性发作的患者一般在 1 周内胸片结果提示恢复正常,慢性发作的患者恢复可能需要更长的时间;辅助皮质类固醇激素治疗可以加速症状的缓解和胸腔积液的消退。

7.3 神经系统药物

丙戊酸是一种抗癫痫药物,已有一些丙戊酸诱发 EPE 的病例报道^[20,38]。丙戊酸诱发的 EPE 既有单侧也有双侧,通常胸腔积液 pH>7.5、嗜酸性粒细胞>40%,同时伴有外周血嗜酸性粒细胞增多。丙戊酸诱导的 EPE 不呈现剂量依赖性,考虑更多的是药物超敏反应或是氧化剂诱导的损伤^[20]。

氯氮平是第 2 代抗精神病药,能诱发胸腔积液。氯氮平诱发的胸腔积液有单侧也有双侧,部分存在胸腔积液嗜酸性粒细胞增多^[26]。氯氮平相关的胸腔积液患者可能会同时出现多种复杂的不良反应,如同时伴有肝炎/肝损伤、皮肤症状、神经阻滞剂恶性综合征、胰腺炎、多浆膜炎、外周血嗜酸性粒细胞增多等^[39-40]。

7.4 抗肿瘤药物

甲氨蝶呤是一种广泛抗肿瘤药,高、低剂量都可诱发肺损伤。据报道,接受甲氨蝶呤治疗的患者中有 10%出现肺部不良反应,其中至少 10%~15% 的患者出现胸膜炎或胸腔积液^[41-42]。也有个例报道甲氨蝶呤导致的胸腔积液中出现嗜酸性粒细胞增多^[42]。停用甲氨蝶呤后,大多数患者在停药后数日至数周临床症状好转,数周内胸片显示病情改善。其作用机制尚不明确,推测可能与直接的细胞毒性作用或过敏反应有关。

多西他赛是紫杉醇类抗肿瘤药物,可引起毛细血管渗漏综合征而产生剂量相关的液体滞留。表现为外周性水肿和体质量增加;也可发生肺毛细血管渗漏,导致非心源性肺水肿和胸腔积液^[43]。但其他紫杉烷类药物没有这种现象。预先给予糖皮质激素可降低其发生率,减轻其严重程度。

达沙替尼是第 2 代 Bcr-Abl 酪氨酸激酶抑制剂,用于治疗胃肠道间质瘤和费城染色体阳性的慢性髓系白血病。胸腔积液是达沙替尼治疗过程中常见的不良反应。发生机制可能是通过抑制 SFKs 和 PDGFR- β 使血管内皮通透性改变和间质顺应性降低而导致胸腔积液的发生^[44]。达沙替尼胸腔积液发生率约为 15%~35%,其中年龄、男性、高血压、心脏病史、高胆固醇血症、伴有肺部疾病、较高的初始日剂量、每日 2 次给药是发生胸腔积液的危险因素^[2,45-47]。胸腔积液发生的平均时间为用药后 11~15 个月^[45,48]。患者可伴有呼吸困难、胸痛、干咳和运动耐力下降。达沙替尼导致的胸腔积液可为单侧或双侧,通常为渗出性,以淋巴细胞为主。治疗的方法通常包括停止用药或减少用药剂量,应用利尿剂和短期皮质类固醇治疗^[46]。

7.5 其他药物

溴隐亭是一种麦角类多巴胺受体激动剂。据报道,溴隐亭引起的肺部放射学改变包括胸腔积液、胸膜增厚和间质浸润,通常发生在接受治疗后 12~48 个月。溴隐亭所致的胸腔积液一般为中等量以下,大量胸腔积液少见,主要以淋巴细胞为主^[49-50]。停药可使胸腔积液得到解决。

白细胞介素 2 是一种免疫调节剂。大剂量治疗过程中可发生毛细血管渗漏综合征,偶见胸腔积液的发生^[51]。治疗的方法可根据患者情况使用呋塞米或其他利尿剂,若患者血氧饱和度无法维持在>95%可停止白细胞介素 2 治疗,一般治疗结

束后胸腔积液可自行缓解^[51]。

食管静脉曲张硬化剂鱼肝油酸钠、十四烷基硫酸钠或乙醇胺油酸钠会导致胸腔积液的产生。据文献报道, 20%~50%接受内镜下食管静脉曲张治疗术(endoscopic variceal sclerotherapy, EVS)的患者术后胸部影像结果显示有胸腔积液^[52-53]。胸腔积液以少量多见, 一般发生在 EVS 术后 24~48 h。部分没有不适症状的患者一般不需要治疗, 因为胸腔积液可在几天至几周后自行消失; 出现胸腔积液并伴有胸痛、发热、吞咽困难等症状的患者, 应禁食或只允许口服液体, 症状持续 24 h 或 48 h 以上的患者可进行胸腔穿刺引流。胸腔积液的发生与治疗中硬化剂注射的总量和每个部位注射量有关^[52]。

8 结语

药源性胸腔积液虽然相对少见, 但仍应该被视为所有胸腔积液的潜在病因。随着新药的不断上市, 能导致胸腔积液的药物可能会越来越多。临床医师在遇到不能解释的胸腔积液患者时, 如能进行全面的药物排查并识别药源性胸腔积液的临床特点, 停用可疑药物, 可能可以减少不必要的、昂贵的检查, 并减轻患者的不适。

REFERENCES

- [1] PORCEL J M, AZZOPARDI M, KOEGELEBERG C F, et al. The diagnosis of pleural effusions[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2015, 9(6): 801-815.
- [2] CORTES J E, SAGLIO G, KANTARJIAN H M, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(20): 2333-2340.
- [3] YÜZBAŞIOĞLU M B, EŞKAZAN A E. Bosutinib-related pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(4): 379-381.
- [4] KANTARJIAN H M, HOCHHAUS A, SAGLIO G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(9): 841-851.
- [5] BORCHERS A T, KEEN C L, GERSHWIN M E. Drug-induced lupus[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1108(1): 166-182.
- [6] HUGGINS J T, SAHN S A. Drug-induced pleural disease[J]. *Clin Chest Med*, 2004, 25(1): 141-153.
- [7] LÊ-QUANG B, CALMELS P, VALAYER-CHALÉAT E, et al. Dantrolene and pleural effusion: Case report and review of literature[J]. *Spinal Cord*, 2004, 42(5): 317-320.
- [8] RONCATO-SABÉLAN M, HUSTACHE-MATHIEU L,

HOEN B. Eosinophilic pleural effusion caused by simvastatin after 13 years of exposure[J]. *Eur J Intern Med*, 2006, 17(6): 450.

- [9] 蔡柏蔷, 李龙芸. 协和呼吸病学[M]. 2 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011.
- [10] ARNAUD L, MERTZ P, GAVAND P E, et al. Drug-induced systemic lupus: Revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(4): 504-508.
- [11] LOEBENSTEIN M, SCHULBERG J D. Anti-TNF rechallenge after infliximab induced lupus in Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(8): 2069-2071.
- [12] ADELMAN M, ALBELDA S M, GOTTLIEB J, et al. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia[J]. *Am J Med*, 1984, 77(5): 915-920.
- [13] OBA Y, ABU-SALAH T. The prevalence and diagnostic significance of eosinophilic pleural effusions: A meta-analysis and systematic review[J]. *Respiration*, 2012, 83(3): 198-208.
- [14] WANG S S, ZHOU M. Research progress on aetiology of eosinophilic pleural effusion[J]. *Int J Respir(国际呼吸杂志)*, 2012, 32(14): 1080-1083.
- [15] AL-ABCHA A, RAZIQ F, KHERALLAH S, et al. Mesalamine-induced eosinophilic pleural effusion[J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(4): e233886.
- [16] HUANG J, YU Y M, LIN W, et al. Olanzapine-induced peripheral eosinophilia and eosinophilic pleural effusion: A case report[J]. *Medicine*, 2018, 97(7): e9996.
- [17] HIRAI J, HAGIHARA M, HARANAGA S, et al. Eosinophilic pneumonia caused by daptomycin: Six cases from two institutions and a review of the literature[J]. *J Infect Chemother*, 2017, 23(4): 245-249.
- [18] ZOUAK A, BONGRAIN É, LAUNOIS C, et al. Eosinophilic pleuritic: An unusual complication of treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor[J]. *Rev Mal Respir*, 2015, 32(7): 737-741.
- [19] EVISON M, HOLME J, ALALOUL M, et al. Olanzapine-induced eosinophilic pleuritis[J]. *Respir Med Case Rep*, 2014(14): 24-26.
- [20] KAMENETSKY Z, DA'AS N, ESAYAG Y, et al. Valproic acid-induced eosinophilic pleural effusion: A case report and review of the literature[J]. *Neurologist*, 2012, 18(1): 39-40.
- [21] JO Y M, PARK T H, JEONG I H, et al. Warfarin-induced eosinophilic pleural effusion[J]. *Korean Circ J*, 2011, 41(2): 109-112.
- [22] SEN N Z, ERMIS H, KARATASLI M, et al. Propylthiouracil-associated eosinophilic pleural effusion: A case report[J]. *Respiration*, 2007, 74(6): 703-705.
- [23] RAPTIS L, PAPPAS G, KATSANOU A, et al. Diltiazem-induced eosinophilic pleural effusion[J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(4): 600-602.
- [24] YOSHIDA H, HASEGAWA R, HAYASHI H, et al. Imidapril-induced eosinophilic pleurisy. Case report and review of the literature[J]. *Respiration*, 2005, 72(4): 423-426.
- [25] KALOMENIDIS I, LIGHT R W. Eosinophilic pleural effusions[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2003, 9(4): 254-260.
- [26] PATEL J J, LISI P A, LATHARA Z, et al. Clozapine-induced peripheral and pleural fluid eosinophilia[J]. *Ann Pharmacother*,

- 2012, 46(2): e4.
- [27] 李会学. 胺碘酮致胸腔积液二例报告[J]. 临床误诊误治, 2012, 25(2): 55-56.
 - [28] HAWATMEH A, THAWABI M, JMEIAN A, et al. Amiodarone-induced loculated pleural effusion without pulmonary parenchymal involvement: A case report and literature review[J]. J Nat Sci Biol Med, 2017, 8(1): 130-133.
 - [29] PALOMAR R, MORALES P, SANZ DE CASTRO S, et al. Pleural effusion secondary to minoxidil in a peritoneal dialysis patient[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(10): 2688.
 - [30] SIDDIQUI A, ANSARI M, SHAKIL J, et al. Minoxidil-associated exudative pleural effusion[J]. South Med J, 2010, 103(5): 458-460.
 - [31] HUDLER A, RAGLAND M F, SIPPEL J. Eosinophilic pleural effusion due to topical minoxidil use[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019(199): A6424.
 - [32] VAGLIO A, GRAYSON P C, FENAROLI P, et al. Drug-induced lupus: Traditional and new concepts[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(9): 912-918.
 - [33] CAMERON H A, RAMSAY L E. The lupus syndrome induced by hydralazine: A common complication with low dose treatment[J]. Br Med J(Clin Res Ed), 1984, 289(6442): 410-412.
 - [34] ELKHOLY K O, AKHTAR H, CHAKRABORTI A. A case of seronegative ANA hydralazine-induced lupus presenting with pericardial effusion and pleural effusion[J]. Cureus, 2020, 12(8): e9831.
 - [35] DENG C, LU Q J, ZHANG Z Y, et al. Hydralazine may induce autoimmunity by inhibiting extracellular signal-regulated kinase pathway signaling[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(3): 746-756.
 - [36] DAVIS J W, JONES L S. Pleural effusion: An uncommon manifestation of nitrofurantoin-induced pulmonary injury[J]. Respir Med Case Rep, 2016(19): 65-67.
 - [37] AMIN H, SHAWKAT A. Nitrofurantoin-induced pleural effusion[J]. Am J Ther, 2020, 27(3): e322-e323.
 - [38] ZHANG G. Valproic acid-induced eosinophilic pleural effusion: A case report and brief review[J]. Ann Clin Psychiatry, 2020, 32(4): 288-290.
 - [39] KANG S H, LEE J I. Eosinophilia, pleural effusion, hepatitis, and jaundice occurring early in clozapine treatment[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2013, 11(2): 103-105.
 - [40] BHATTI M A, ZANDER J, REEVE E. Clozapine-induced pericarditis, pericardial tamponade, polyserositis, and rash[J]. J Clin Psychiatry, 2005, 66(11): 1490-1491.
 - [41] WHITFIELD N, KRASNAK A, NGUYEN H. Concomitant large loculated pleural and pericardial effusions in a patient with rheumatoid arthritis on methotrexate[J]. Perm J, 2020(24): 1.
 - [42] CUDZILO C, ARAGAKI A, GUITRON J, et al. Methotrexate-induced pleuropericarditis and eosinophilic pleural effusion[J]. J Bronchology Interv Pulmonol, 2014, 21(1): 90-92.
 - [43] AMATHIEU R, TUAL L, FESSENMEYER C, et al. Docetaxel-induced acute pulmonary capillary-leak syndrome mimicking cardiogenic oedema[J]. Ann Francaises d'Anesthesie De Reanim, 2007, 26(2): 180-181.
 - [44] PHAN C, JUTANT E M, TU L, et al. Dasatinib increases endothelial permeability leading to pleural effusion[J]. Eur Respir J, 2018, 51(1): 1701096.
 - [45] LATAGLIATA R, BRECCIA M, FAVA C, et al. Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukaemia[J]. Hematol Oncol, 2013, 31(2): 103-109.
 - [46] BRIXEY A G, LIGHT R W. Pleural effusions due to dasatinib[J]. Curr Opin Pulm Med, 2010, 16(4): 351-356.
 - [47] HUGHES T P, LANEUVILLE P, ROUSSELOT P, et al. Incidence, outcomes, and risk factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leukemia[J]. Haematologica, 2019, 104(1): 93-101.
 - [48] ESKAZAN A E, EYICE D, KURT E A, et al. Chronic myeloid leukemia patients who develop grade I/II pleural effusion under second-line dasatinib have better responses and outcomes than patients without pleural effusion[J]. Leuk Res, 2014, 38(7): 781-787.
 - [49] MESSIAEN T, LEFEBVRE C, WEYNAND B, et al. Bromocriptine induced pleural effusion and severe bilateral malleolar edema[J]. Revue De Medecine Interne, 1996, 17(8): 680-683.
 - [50] KNOOP C, MAIRESSE M, LENCLUD C, et al. Pleural effusion during bromocriptine exposure in two patients with pre-existing asbestos pleural plaques: A relationship?[J]. Eur Respir J, 1997, 10(12): 2898-2901.
 - [51] POUST J C, WOOLERY J E, GREEN M R. Management of toxicities associated with high-dose interleukin-2 and biochemotherapy[J]. Anticancer Drugs, 2013, 24(1): 1-13.
 - [52] EDLING J E, BACON B R. Pleuropulmonary complications of endoscopic variceal sclerotherapy[J]. Chest, 1991, 99(5): 1252-1257.
 - [53] LOTFY A, ELGAZZAR A E, AWAD M, et al. Thoracic complications of upper gastrointestinal endoscopy in Zagazig University Hospitals. A cross-sectional single center study[J]. Egypt J Chest Dis Tuberc, 2017, 66(4): 729-734.

收稿日期: 2021-11-07
(本文责编: 曹粤锋)