安宫牛黄丸致消化道出血 1 例

徐保平, 许新新, 彭怀文, 方无杰(六安市中医院, 安徽 六安 237011)

关键词: 安宫牛黄丸; 消化道出血; 药物不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)04-0530-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.04.015

引用本文: 徐保平, 许新新, 彭怀文, 等. 安宫牛黄丸致消化道出血 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(4): 530-531.

1 病例资料

患者, 男, 57 岁, 因“饮酒后致意识障碍伴有四肢无力半天”于 2022 年 1 月 29 日急诊入院。患者于入院当日晚餐饮酒 250 mL, 夜间 11 点被家人发现意识不清, 送至六安市中医院急诊。入院查体: 体温 36 °C, 脉搏 80 次·min⁻¹, 呼吸 20 次·min⁻¹, 血压 130/80 mmHg。神清, 可对答。全身皮肤未见明显外伤、黄染及皮疹, 双侧瞳孔直径约 3 mm, 对光反射灵敏。心肺查体未及异常。双上肢肌力 2 级, 腱反射存在。双下肢肌力 1~2 级, 腱反射活跃。四肢肌张力稍高, 病理征未引出。血常规、凝血功能、肝肾功能电解质正常。心电图、头颅 MRI 未见明显异常。颈胸腰 MRI 提示: 颈 3~4 水平颈髓信号欠均, 并内见条状稍长 T2、压脂 T2 稍高信号, 边界模糊, 颈髓变性可能性大。颈 3/4~颈 5/6 椎间盘突出, 颈 3/4 水平椎管狭窄。入院诊断: 颈髓损伤(C3-4), 颈椎间盘突出症, 颈椎椎管狭窄。拟急诊行颈椎后路切开减压植骨融合内固定术, 患者麻醉后因困难气道, 未能成功气管插管, 紧急气管切开后中止手术, 转入 ICU, 入 ICU 时患者神志中昏迷, 格拉斯哥昏迷评分法评分 5 分, 反复癫痫发作伴有抽搐, 予甘露醇脱水降颅内压, 谷胱甘肽抗氧化, 丙戊酸钠、左乙拉西坦片以及苯巴比妥钠控制癫痫, 亚低温脑保护, 头孢曲松预防性抗感染等对症治疗。患者癫痫发作渐少, 2 月 12 日患者神志转清, 查体可配合, 肌力较前无明显改变。2 月 17 日患者全麻下经颈后路切开减压植骨融合侧块螺钉内固定术, 术后第 3 天成功脱离呼吸机。2 月 21 日头颅+颈椎椎体+胸部 CT(平扫): 脑实质未见异常;

颈椎退变及 C3/4 轻度突出/椎管稍狭窄; 部分肺野炎性病变及胸腔少量积液。3 月 4 日血常规: 白细胞(WBC) 8.92×10⁹·L⁻¹, 中性粒细胞计数(NEUT) 7.01×10⁹·L⁻¹, 红细胞(RBC) 2.67×10¹²·L⁻¹, 血红蛋白(HGB) 83.00 g·L⁻¹, 血小板(PLT) 365.00×10⁹·L⁻¹。C-反应蛋白(CRP) 31.73 mg·L⁻¹。凝血四项、降钙素原、肝肾功能电解质基本正常。患者无发热, 复查感染指标正常, 停抗菌药物。3 月 7 日患者出现间断发热伴有癫痫局灶发作, 体温 37.3~38.8 °C, 复查血常规: WBC 4.60×10⁹·L⁻¹, NEUT 3.14×10⁹·L⁻¹, HGB 84.00 g·L⁻¹, PLT 324.00×10⁹·L⁻¹。CRP 44.96 mg·L⁻¹。凝血四项、降钙素原、肝肾功能电解质、心肌酶谱和肌钙蛋白基本正常。患者血常规和感染指标较前无明显上升, 予安宫牛黄丸(杭州胡庆余堂药业有限公司, 批号: Z33020160; 规格: 每丸 3 g)口服, 1 日 1 粒。患者体温渐降至<37.2 °C。3 月 10 日患者解褐色粪便, 隐血试验阳性, 考虑安宫牛黄丸致消化道出血可能, 停安宫牛黄丸。3 月 11 日复查 WBC 3.79×10⁹·L⁻¹, NEUT 2.08×10⁹·L⁻¹, HGB 72.00 g·L⁻¹, PLT 304.00×10⁹·L⁻¹。CRP 46.51 mg·L⁻¹。凝血四项、降钙素原、肝肾功能电解质基本正常。患者未再解褐色粪便, 连续 2 次复查粪便隐血试验阴性。但是停安宫牛黄丸后患者又出现间断发热, 体温 37.8~38.4 °C, 3 月 16 日复查血常规: WBC 4.25×10⁹·L⁻¹, NEUT 2.78×10⁹·L⁻¹, HGB 80.00 g·L⁻¹, PLT 345.00×10⁹·L⁻¹。CRP 48.32 mg·L⁻¹, 降钙素原正常。继续予安宫牛黄丸口服, 1 日 1 粒。患者体温降至正常(36.5~37.1 °C)。3 月 18 日再次解褐色粪便, 粪便隐血试验阳性, WBC 5.32×10⁹·L⁻¹,

基金项目: 安徽省重点研究和开发计划项目(1804h08020297)

作者简介: 徐保平, 男, 硕士, 主治医师 E-mail: xu131406@qq.com

NEUT $3.13 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, HGB $70.00 \text{ g} \cdot L^{-1}$, PLT $416.00 \times 10^9 \cdot L^{-1}$. CRP $52.42 \text{ mg} \cdot L^{-1}$. 停安宫牛黄丸, 改用溴隐亭口服, 此后患者体温基本正常, 未再解褐色粪便, 多次复查粪便隐血试验阴性, 3月24日复查 HGB $87.00 \text{ g} \cdot L^{-1}$.

2 讨论

安宫牛黄丸始于清代吴瑭《温病条辨》, 由牛黄、郁金、犀牛角、麝香、珍珠、朱砂、雄黄、黄连、黄芩、栀子和冰片 11 味药物组成, 有清热解毒、凉血开窍之功效。安宫牛黄丸基础研究表明, 其具有脑保护、促醒、解热抗炎以及抗氧化应激作用。临床上安宫牛黄丸可用于高热昏迷, 难治性癫痫、小儿惊厥、肝炎以及皮肤相关疾病。在治疗中枢性高热方面具有一定优势, 尤其适用于非感染性发热, 且对意识和中枢神经功能恢复有一定作用。检索安宫牛黄丸不良反应相关文献发现胃肠道反应(如恶心、呕吐和腹泻等), 肝肾损伤(主要为汞和砷等重金属所致)以及皮肤瘙痒等最为常见, 停药后症状基本消退。以“安宫牛黄丸”和“消化道出血”为关键词对中国知网和 PubMed 数据库进行检索, 未见报道。该患者是在口服安宫牛黄丸后出现消化道出血, 安宫牛黄丸和消化道出血具有时间关联性。停药后患者未再出现消化道出血。再次服用安宫牛黄丸后消化道出血再次发生, 且在此期间其他药物用法用量未发生变化。本例不良反应依据国家药品不良反应关联性评价为“很可能”。诺氏药物不良反应评估量表评分为 8 分, 为“很可能相关”, 见表 1。即该患者消化道出血“很可能”由安宫牛黄丸所致。

安宫牛黄丸含有朱砂和雄黄等重金属, 雄黄及其代谢产物三氧化二砷可引起消化系统损伤、皮肤及其附件损害等不良反应, 且随着剂量的增加, 胃肠道不良反应加重。临床朱砂中毒以慢性蓄积引起的中毒多见, 急性中毒主要为胃肠道损伤和肾损害, 表现为腹痛、恶心呕吐, 严重者甚至出现血便、无尿、肾衰竭等。中国药典 2020 年版中规定安宫牛黄丸口服剂量为每日 1 丸(每粒 3 g)或每日 2 丸(每粒 1.5 g), 胡庆余堂所产安宫牛黄丸每粒为 3 g, 所含雄黄约为 170 mg, 按照中国药典 2020 年版和药品说明书每日雄黄摄入量约为 170 mg。但是中国药典 2020 年版规定雄黄单味药物剂量为 0.05~0.1 g, 与中国药典 2020 年版中关于安宫牛黄丸的剂量规定存在一定矛盾, 这给临床上

安宫牛黄丸的安全用药带来一定问题。近年来也有研究者质疑安宫牛黄丸中雄黄和朱砂的毒性不等同于单味等量的雄黄与朱砂及其代谢产物如砷化物和汞化物的毒性, 因为安宫牛黄丸有着严格的组方结构, 是一个有机的整体, 复方组成可以在一定程度上减毒。目前关于安宫牛黄丸用药安全问题缺乏大样本体内临床药动学研究, 其在体内的吸收、代谢、转化等动态变化尚属空白, 不足以对临床安全合理用药提供一个可靠的证据支持。

表 1 Naranjo's 药物不良反应评估量表

Tab. 1 Naranjo's assessment scale for adverse drug reactions

相关性问题的描述	问题分值			得分	评分理由
	是	否	未知		
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告?	+1	0	0	0	说明书中未记载该 ADR, 中文文献未见报道
2. 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	2	口服安宫牛黄丸后出现该 ADR, 具有时间关联性
3. 该 ADR 是否在停药或者应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	1	停药后该 ADR 缓解
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	2	再次服用安宫牛黄丸后该 ADR 再次发生
5. 是否存在其他原因能单独引起该 ADR?	-1	+2	0	2	排除其他药物以及病情引起的 ADR
6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	未应用安慰剂
7. 药物在血液或者其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	未监测药物浓度
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重, 或者随剂量减少而得到缓解?	+1	0	0	0	未改变药物剂量
9. 患者是否曾暴露于同种或者同类药物并出现类似反应?	+1	0	0	0	患者未曾暴露于同种或者同类药物并出现类似反应
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	1	粪便隐血阳性, 血色素下降, 消化道出血客观证据充分
总分值				8	

注: 不良反应可能性分段, 总分值 ≥ 9 分, 确定的; 5~8 分, 很可能; 1~4 分, 可能的; ≤ 0 分, 可疑的。

Note: Classification of adverse reaction possibility, total score ≥ 9 point, definite; 5~8 point, probable; 1~4 point, possible; ≤ 0 point, doubtful.

该病例提示, 临床上使用安宫牛黄丸时, 应该警惕消化道出血的发生, 若出现黑便、血便以及血色素进行性下降时, 需要立即停药, 及时就诊。安宫牛黄丸含有雄黄、朱砂等重金属, 不可久服、多服, 以免发生重金属蓄积引起慢性中毒。临床医护人员应加强患者关于安宫牛黄丸的安全用药教育, 有胃肠疾病史患者需更加重视, 确保安全用药。

收稿日期: 2022-04-27
(本文责编: 沈倩)