

我院双硫仑样反应82例分析

房财富^{1*},涂星²,刘韬^{1#},黄红兵¹,邱孟¹,梁蔚婷¹(1.华南肿瘤学国家重点实验室/中山大学附属肿瘤医院药学部,广州 510060;2.广州中医药大学第一附属医院药学部,广州 510405)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4089-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.19

摘要 目的:为临床安全、合理用药提供参考。方法:收集广州中医药大学第一附属医院2012年7月1日—2014年6月30日期间所收治及发生的双硫仑样反应的病例资料并进行回顾分析,总结其发生的流行病学特点、发生原因、临床表现特征及救治措施。结果:双硫仑样反应的男性发生率较高(占86.59%),主要发生于21~50岁中青年(占78.05%);其发生原因与使用头孢菌素类抗菌药物(如头孢哌酮、头孢哌酮/舒巴坦)、硝基咪唑类(如甲硝唑、替硝唑等)及饮用或接触含乙醇的饮料、药物或食品等有关;其涉及皮肤及其附件、循环系统、消化系统、神经系统和呼吸系统等,主要表现为皮肤潮红、胸闷、气短、心悸、恶心、呕吐、头晕、头痛等,偶见意识不清、嗜睡、口干等;对严重的双硫仑样反应的救治采用基础治疗结合对症处理,1~3 h内症状缓解,未见死亡病例。结论:应用含甲硫四氮唑基团的药物如头孢菌素类抗菌药物、硝基咪唑类等前后应避免饮酒或服用含有乙醇的药品或食物,以防双硫仑样反应的发生。

关键词 双硫仑样反应;头孢菌素类;硝基咪唑类;甲硫四氮唑基团

Clinical Analysis of 82 Cases of Disulfiram-like Reaction in Our Hospital

FANG Cai-fu¹, TU Xing², LIU Tao¹, HUANG Hong-bing¹, QIU Meng¹, LIANG Wei-ting¹(1. State Key Laboratory of Oncology in South China/Dept. of Pharmacy, Tumor Hospital Affiliated to Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for rational drug use in the clinic. **METHODS:** The cases of disulfiram-like reaction collected from the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM from July 1st in 2012 to June 30st in 2014, were analyzed and compared retrospectively. The epidemiological characteristics, causes, clinical characteristics and treatment methods were summarized. **RESULTS:** Disulfiram-like reaction mainly occurred in male (86.59%), mainly in young and middle-aged men aged 21-50 years old (78.05%). It might be induced by using cephalosporin antibiotics (as cefoperazone, cefperazone/sulbactam, etc.), nitroimidazole (as metronidazole, tinidazole, etc.), drinking or contacting beverage, food or drug containing ethanol. This reaction involved the skin and its accessories system, circulatory system, digestive system, nervous system, respiratory system, etc. Its clinical manifestations mainly were skin flush, chest tightness, shortness of breath, palpitation, nausea, vomiting, dizziness, headache, etc., occasional confusion, drowsiness, xerostomia, etc. Response to the severe disulfiram-like reaction, the foundation treatment combined with symptomatic treatment showed a good effect with remission of symptoms in 1 to 3 hours and no deaths. **CONCLUSIONS:** When the drugs with mercapto-1-methyltetrazole persad as cephalosporin antibiotics, nitroimidazoles, etc., are used, we should avoid drinking or taking drugs or food containing ethanol, to prevent the occurrence of disulfiram-like reaction.

KEYWORDS Disulfiram-like reaction; Cephalosporin; Nitroimidazole; Mercapto-1-methyltetrazole persad

双硫仑样反应(Disulfiram-like reaction),又称戒酒硫样反应,是由于应用药物后饮用或接触含乙醇的饮料、药物或食品等导致体内“乙醛蓄积”的中毒反应^[1]。双硫仑样反应临床表现与头孢菌素类药物过敏、乙醇中毒的表现类似,易出现误诊。对引起双硫仑样反应的原因和临床特征进行分析,有助于临床医师对该不良反应进行准确的判断及合理的救治。笔者针对某院近两年发生的双硫仑样反应患者的发生原因、临

床表现特征和救治措施进行分析,以期为临床合理、安全用药提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于广州中医药大学第一附属医院(以下简称“我院”)2012年7月1日—2014年6月31日由医师、护士和药师按照规范填写的《药品不良反应/事件报告表》及相关病例,经过临床药师进行分析、评价,筛选出82例填写规范的双硫仑样反应的病例报告。

1.2 方法

采用回顾性分析方法,统计82例双硫仑样反应病例报告

* 药师,硕士。研究方向:分子药理学。电话:020-87343327。E-mail: fangcaifu@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:020-87343327。E-mail: liutao@sysucc.org.cn

中患者的性别、年龄、致双硫仑样反应原因、累及器官/系统及临床表现,并进行分析。采用国家药品不良反应监测中心药品不良反应因果关系判断标准(肯定、很可能、可能、可能无关、待评价和无法评价)进行评价。

2 结果

2.1 发生双硫仑样反应患者的年龄与性别

82例双硫仑样反应病例报告中,男性71例(86.59%),女性11例(13.41%),男性远远高于女性。双硫仑样反应分布广泛,患者年龄最小者为6个月,最大者为83岁,60岁以上患者5例。发生双硫仑样反应患者的性别与年龄分布见表1。

表1 发生双硫仑样反应患者的性别与年龄分布

Tab 1 Gender and age distribution of patients with disulfiram-like reaction

年龄/岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
≤1	1	0	1	1.22
2~10	1	0	1	1.22
11~20	4	2	6	7.32
21~30	12	3	15	18.29
31~40	26	1	27	32.93
41~50	20	2	22	26.83
51~60	4	1	5	6.10
>60	3	2	5	6.10
合计,例	71	11	82	
构成比,%	86.59	13.41		100

2.2 双硫仑样反应发生原因

82例报告中,致双硫仑样反应的药物主要包括头孢菌素类抗生素(57例,69.51%)、硝基咪唑类(10例,12.20%),见表2。82例双硫仑样反应病例为由使用药物前后饮用或接触含乙醇的饮料、药物或食品引起,主要是饮用含乙醇饮料(40例,48.78%)和使用含乙醇的药物(31例,37.80%)引起的,结果见表3。

表2 导致双硫仑样反应的药物分布

Tab 2 Drug factor analysis of disulfiram-like reaction

药物类别	药品名称	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
头孢菌素类抗生素	头孢哌酮、头孢哌酮/舒巴坦	33	3	36	43.90
	头孢唑啉	2	1	3	3.66
	头孢拉定	3	2	5	6.10
	头孢氨苄	2	0	2	2.44
	头孢曲松	3	1	4	4.88
	头孢克洛	2	1	3	3.66
	其他(头孢甲肟、拉氧头孢等)	3	1	4	4.88
硝基咪唑类	甲硝唑	7	1	8	9.76
	替硝唑	2	0	2	2.44
降糖药	甲苯磺丁脲	2	1	3	3.66
	格列本脲	3	0	3	3.66
	苯乙双胍	3	0	3	3.66
其他药物	氯霉素、呋喃唑酮、酮康唑等	6	0	6	7.32
合计		71	11	82	100

2.3 双硫仑样反应累及器官/系统及临床表现

双硫仑样反应累及器官/系统最常见的为皮肤及其附件、循环系统、消化系统、神经系统和呼吸系统,见表4。

2.4 双硫仑样反应等级及救治措施

表3 导致双硫仑样反应的乙醇来源

Tab 3 Ethanol source analysis of disulfiram-like reaction

乙醇来源	具体来源	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
注射剂类	硝酸甘油注射液、尼莫地平注射液、银杏叶提取物注射液、依托泊苷注射液、阿奇霉素注射液等	12	5	17	20.73
	口服药物	左卡尼丁口服液、养阴清肺糖浆、消咳喘糖浆、益母草流浸膏、藿香正气水、正骨水等	11	1	12
外用药物	祛伤消肿酊、碘酊	2	0	2	2.44
酒精饮料	白酒、红酒、啤酒等	38	2	40	48.78
食物	蛋黄派	1	0	1	1.22
	腐乳	1	0	1	1.22
其他	不明来源(化妆品等)	6	3	9	10.98
合计		71	11	82	100

表4 双硫仑样反应累及器官/系统及临床表现分布

Tab 4 Organs/systems involved in disulfiram-like reaction and clinical manifestations

累及器官/系统	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%	临床表现
皮肤及其附件	71	11	82	100	皮肤潮红、面部发红
消化系统	50	8	58	70.73	恶心、呕吐、肝功能异常、食欲不振
循环系统	56	10	66	80.49	心悸、胸闷、血压下降、心律失常
神经系统	38	7	45	54.88	头痛、头昏、嗜睡、烦躁不安
呼吸系统	34	4	38	46.34	呼吸困难

82例双硫仑样反应报告中,根据《药品不良反应报告和监测管理办法》附则中药品不良反应等级的定义,轻度不良反应68例,中度不良反应9例,重度不良反应5例。5例重度不良反应中男性3例,女性2例,其临床表现、发生原因及处理后转归见表5(表中,*基础治疗为取平卧位,吸氧(4~6 L/min),开放静脉通路,心电监护,记录并监测生命体征。给予患者静脉滴注地塞米松10~20 mg,肌内注射盐酸异丙嗪25 mg,同时静脉滴注5%葡萄糖注射液500 ml+维生素B₆ 0.1 g+维生素C 2 g)。

表5 严重双硫仑样反应的临床表现、发生原因、处理与转归

Tab 5 Related drugs, clinical manifestation, treatment and outcome of disulfiram-like reaction

临床表现	发生原因	处理及转归
强烈的恶心、呕吐反应	饮白酒+注射头孢哌酮(1例,男),消咳喘糖浆+注射头孢哌酮(1例,男),藿香正气水+注射头孢克洛(1例,女)	停药,基础治疗*+肌内注射胃复安10 mg。在1~3 h内症状缓解,观察数小时出院,预后良好
意识不清、嗜睡反应	饮白酒+注射头孢哌酮(1例,男)	停药,基础治疗*+纳洛酮静脉推注或醒脑静脉注射液静脉滴注。在2 h内症状缓解,观察数小时出院
血压下降,休克前期	饮用同仁堂国公酒+注射头孢曲松钠(1例,女)	停药,基础治疗*+肾上腺素0.5 mg静脉注射,并静脉滴注复方氯化钠注射液500~1 500 ml。1 h后症状缓解,观察4 h后出院

2.5 双硫仑样反应关联性评价

按照国家药品不良反应监测中心发布的药品不良反应关联性评价标准,对82例双硫仑样反应进行评价。结果肯定相关的12例(14.63%),很可能相关的66例(80.49%),可能相关的4例(4.88%)。其中,评价为肯定的标准必须是“再次用药不良反应再次出现”,而临床上如果怀疑产生药品不良反应,医师一般不再选用该药,因此很可能的评价所占比例较大。

3 讨论

国内外研究表明,含有甲硫四氮唑侧链的药物具有类似

双硫仑的抑制乙醛脱氢酶活性作用,使得乙醛产生后不能进一步氧化代谢,从而导致体内乙醛聚集,出现双硫仑样反应。目前已报道能与乙醇发生双硫仑样反应的药物主要包括:(1)部分头孢菌素类抗生素,如头孢匹胺、拉氧头孢、头孢孟多、头孢哌酮、头孢哌酮/舒巴坦、头孢呋辛等,且以头孢哌酮和头孢哌酮/舒巴坦最为常见^[2-6]。本研究中约有43.90%的病例是由头孢哌酮和头孢哌酮/舒巴坦钠引起的也证明了这一点;(2)硝基咪唑类如甲硝唑、替硝唑、奥硝唑、甲硝哒唑等^[6-9];(3)其他药物如抗菌药氯霉素、酮康唑、灰黄霉素,降糖药格列本脲、甲苯磺丁脲、苯乙双胍,降压药胍乙啶,抗过敏药茶苯海明、盐酸塞庚啶等^[10]。本研究中有氯霉素、格列本脲、甲苯磺丁脲、苯乙双胍、酮康唑、呋喃唑酮引起的双硫仑样反应报告。此外,本研究发现4例由不含甲基四氮唑基团的头孢曲松钠与含乙醇的药物或食物合用引起的双硫仑样反应,提示使用头孢菌素类抗生素时一定要特别注意其是否会引起双硫仑样反应,提高警惕;发现2例使用上述药品并外用含乙醇的药品如祛伤消酊、碘酊引起的双硫仑样反应,提示使用可引发双硫仑反应的药物时应注意避免接触乙醇,尤其是使用含乙醇的药品进行皮肤消毒或擦洗降温^[11]。

双硫仑样反应目前尚无明确的诊断标准,确诊只能依靠典型的临床表现。而症状较重的双硫仑样反应患者容易被误诊为乙醇中毒、冠心病、心脏病、药物过敏、哮喘、心律失常、低血糖、食物中毒甚至脑出血等^[12-14],尤其应注意区分双硫仑样反应与乙醇中毒的区别。乙醇过敏多为局部皮肤潮红或皮疹,有痒感,症状消失较慢;本研究发现,双硫仑样反应多为颜面、全身皮肤潮红,多无皮疹,无痒感,经治疗后症状基本可以在1~3 h内消失。

双硫仑样反应为急性药源性疾病,在治疗时应积极处理,立即停药并催吐,保持呼吸道畅通,药物治疗应给予地塞米松、葡萄糖酸钙和抗组胺药,还对症处理。本研究发现,在给予患者静脉滴注地塞米松10~20 mg,肌肉注射盐酸异丙嗪25 mg,同时静脉滴注5%葡萄糖注射液500 ml+维生素B₆0.1 g+维生素C 2 g的基础治疗之上,针对强烈恶心、呕吐患者可给予胃复安,针对意识不清、嗜睡患者可给予醒脑静或纳洛酮,针对血压下降、休克患者可给予肾上腺素、多巴胺等升压药。

此外,针对可能发生的双硫仑样反应,临床医师在开具处方时,应详细询问患者有无饮酒的生活习惯及近1周内有无饮酒史,然后合理选择药物;药师在为患者调配可能发生双硫仑

样反应的药物时,要告知患者用药注意事项;护士在为患者注射可能发生双硫仑样反应的药物时,应注意避免使用乙醇擦拭消毒。

参考文献

- [1] Karamanakos PNI, Pappas P, Boumba VA, et al. Pharmaceutical agents known to produce disulfiram-like reaction: effects on hepatic ethanol metabolism and brain monoamines[J]. *Int J Toxicol*, 2007, 26(5): 423.
- [2] Ren S, Cao Y, Zhang X, et al. Cephalosporin induced disulfiram-like reaction: a retrospective review of 78 cases [J]. *Int Surg*, 2014, 99(2): 142.
- [3] 刘玉凤. 头孢类药物致双硫仑样反应98例分析[J]. 临床合理用药, 2013, 6(5): 19.
- [4] 翟伟, 郑晓玲, 吴洪革. 饮酒诱发头孢类抗生素双硫仑样反应多因素分析[J]. 中国实用医药, 2014, 9(8): 163.
- [5] 班亚磊, 梁金旺, 李梦珍. 58例双硫仑样反应的临床分析[J]. 中国医药指南, 2014, 12(6): 159.
- [6] 刘世学, 战祥芬. 药物致双硫仑样反应116例分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2009, 9(3): 233.
- [7] Sharma V, Sharma A, Kumar V, et al. Disulfiram-like reaction with ornidazole[J]. *J Postgrad Med*, 2009, 55(4): 292.
- [8] 赵海云, 王海春. 替硝唑致双硫仑样反应2例[J]. 医药导报, 2013, 32(12): 1 669.
- [9] 郑雪冰, 孙晓莉, 李苹. 甲硝唑致双硫仑样反应18例临床分析[J]. 中国急救医学, 2007, 27(2): 189.
- [10] 张爱知, 马伴吟. 实用药物手册[M]. 5版. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 318.
- [11] 张宪安. 实用药源病学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1997: 109.
- [12] 陈一非, 梁武. 双硫仑样反应误诊10例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(21): 5 046.
- [13] 康世金, 谢勇. 儿童双硫仑样反应21例误诊分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(2): 172.
- [14] 李文峰, 彭锦萍. 药源性双硫仑样反应13例误诊分析[J]. 临床急诊杂志, 2010, 11(3): 143.

(收稿日期: 2014-09-18 修回日期: 2015-04-15)

(编辑: 李 劲)

国家食品药品监督管理总局副局长滕佳材出席中国营养保健食品协会成立大会暨第一届全国会员代表大会

本刊讯 2015年9月15日,中国营养保健食品协会成立大会暨第一届全国会员代表大会在北京召开。国务院食品安全委员会办公室副主任、国家食品药品监督管理总局副局长滕佳材出席会议并讲话。

滕佳材强调指出,近年来,我国营养食品、保健食品产业发展迅速。但要清醒认识到,目前营养保健食品行业还存在保障体系不完善、产业基础薄弱、诚信意识淡薄、虚假夸大宣

传等突出问题。这些问题的产生是经济社会发展过程中逐步累积的结果,既有社会环境的间接影响因素,更有营养保健食品全行业道德诚信观念不强、行业秩序比较混乱的直接原因。解决这些问题需要凝聚社会各界的智慧与共识,需要包括政府监管部门、行业协会、生产经营企业在内的全社会界的共同努力。