

1例胺碘酮致肺间质病变加重

【作者】周虹 曹秋梅 付研

北京同仁医院南区急诊科 (北京 100176)

【摘要】1例71岁女性患者,因慢性支气管炎急性发作,接受抗炎、平喘、祛痰等药物治疗及无创呼吸机辅助通气,病情曾一度好转,鼻导管吸氧 $2\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 时 SaO_2 可维持在 93% ~ 98%。于治疗过程中间断发作室上性心动过速,遂予小剂量胺碘酮持续泵入 ($30\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$, $720\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$),应用 5d 后呼吸困难明显加重,需持续使用无创呼吸机,血气: PaCO_2 78mmHg, PaO_2 81mmHg, SaO_2 97%。换用鼻导管吸氧 $2\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 后 SaO_2 迅速降为 85%。复查肺 CT: 左肺多发模糊影,较前范围增大。立即停用胺碘酮,静脉滴注甲泼尼龙 $40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,应用 3d 后呼吸困难明显减轻,血气: pH 7.36, PaCO_2 77mmHg, PaO_2 84mmHg, SaO_2 96%, BE 14.6mmol $\cdot \text{L}^{-1}$ 。6d 后肺 CT: 多发模糊影较前吸收。

【关键词】胺碘酮;肺间质病变;呼吸困难

【中图分类号】R972.2

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384 (2012) -04-0030-03

Amiodarone-induced aggravation of interstitial lung disease

【Writers】Zhou Hong Cao Qiu-mei Fu Yan

【Abstract】A 71-year-old female patient came to the hospital with the symptoms of exacerbation of chronic bronchitis. After treatments including antibiotics, antiasthmatics and expectorants, and aided breath by noninvasive ventilator, the symptoms improved temporarily. Received inspiratory oxygen through nasal catheter at the speed of 2L/min, SaO_2 was maintained at the level of 93% to 98%. In the course of treatment, the patient experienced paroxysmal supraventricular tachycardia, and then low dose amiodarone (30mg/h , 720mg/d) was pumped in continually. The dyspnea worsened after use of amiodarone for 5 days. Consequently, the noninvasive ventilator needed to be used continually, the blood gas analysis showed that PaCO_2 78mmHg, PaO_2 81mmHg and SaO_2 97% (mode NIV, FiO_2 65%, PEEP 6cmH₂O). After changing the noninvasive ventilator to nasal catheter, SaO_2 fell to 85% immediately. The recheck of the pulmonary CT showed extensive misty shadow on left lung, and it's worse than before. So methylprednisolone was given instead of amiodarone at a dose of 40mg daily, the dyspnea relieved significantly 3 days later. The blood gas analysis showed that pH 7.36, PaCO_2 77mmHg, PaO_2 84mmHg, SaO_2 96% and BE 14.6mmol/L as a result of oxygen inhalation through nasal catheter at 2L/min. Six days later, the pulmonary CT showed the misty shadow was absorbed significantly.

患者,女性,71岁,因“间断咳嗽、咳痰 20 年,伴喘憋 8 年,加重 3 日”于 2010-04-22 入院。既往有慢性支气管炎、慢性肺源性心脏病、高血压、冠心病病史。

体温 36.5°C ,脉搏每分钟 94 次,呼吸每分钟 18 次,血压 130/70mmHg。神志清楚,半卧位,桶状胸,双肺呼吸音粗,闻及少许干湿啰音,心律齐,

腹部膨隆,无压痛,双下肢水肿。

WBC $12.54 \times 10^9\text{L}^{-1}$, NE 0.739, RBC $5.32 \times 10^{12}\text{L}^{-1}$, Hb $166\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, PLT $203 \times 10^9\text{L}^{-1}$ 。血气(呼吸机 NIV 模式, FiO_2 40%, PEEP 4cmH₂O): PaCO_2 71mmHg, PaO_2 84mmHg。胸 X 线:双肺纹理增多紊乱,双肺气肿。肺 CT:右肺中叶膨胀不全,左肺上叶轻度支气管扩张,考虑存

在肺间质病变。根据痰培养结果应用哌拉西林舒巴坦、万古霉素及氟康唑抗炎, 辅以祛痰、平喘、利尿等治疗, 间断无创呼吸机辅助通气。2010-04-26 喘憋明显缓解, 鼻导管吸氧 $2\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 时 SaO_2 可维持在 $93\% \sim 98\%$ 。胸 X 线提示双肺渗出影较前有所吸收。2010-04-26 起间断发作室上性心动过速, 考虑患者高龄且身材瘦小, 予小剂量胺碘酮 ($30\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$) 持续泵入 ($720\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)。后心律控制平稳, 但呼吸困难加重, 鼻导管及面罩吸氧不能维持血氧, 需持续使用无创呼吸。2010-04-30 血气 (NIV 模式, FiO_2 65%, PEEP $6\text{cmH}_2\text{O}$): PaCO_2 78mmHg, PaO_2 81mmHg, SaO_2 97%。换用鼻导管吸氧 $2\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 后 SaO_2 迅速降为 85%。血常规: WBC $7.86 \times 10^9\text{L}^{-1}$, N 0.795。复查胸 X 线: 应用胺碘酮 5d 后, 双肺弥漫性网状结节浸润影, 左侧为著, 考虑左间质病变伴感染加重。2010-05-02 肺 CT: 应用胺碘酮 7d 后, 左肺多发模糊影, 较前范围增大。因每日查血白细胞无明显波动, 体温正常, 多次痰病原学回报结果相同, 抗生素应用合理, 感染加重可能性不大, 故考虑病情加重原因为胺碘酮引起的肺间质病变进展。立即停用胺碘酮, 静脉应用甲泼尼龙 $40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 促进肺间质病变吸收, 呼吸困难逐渐减轻。2010-05-04 血气 (鼻导管吸氧 $2\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$): pH 7.36, PaCO_2 77mmHg, PaO_2 84mmHg, SaO_2 96%。2010-05-07 仅活动后有轻度喘息。复查肺 CT: 停用胺碘酮加用糖皮质激素 3d, 多发模糊影较前吸收。后好转出院。最后诊断: 慢性支气管炎急性发作, II 型呼吸衰竭, 慢性肺源性心脏病, 心肺功能失代偿期, 冠状动脉粥样硬化性心脏病, 心律失常 (阵发性室上性心动过速), 心功能 III 级, 高血压 2 级, 极高危组。

胺碘酮为第 3 类抗心律失常药, 目前临床广泛用于多种心律失常的预防及治疗。它对心脏不良反应很小, 但心外不良反应较多, 主要有肺毒性、甲状腺毒性、消化系统毒性等。以肺毒性反应最为严重和常见, 发生率为 $1\% \sim 17\%$, 可表现为间质性肺炎、过敏性肺泡炎等, 重者可出现急性呼吸衰竭^[1]。胺碘酮所致肺毒性典型变化为肺间质纤维

化, 少数累及支气管和肺泡。其肺毒性机制尚不明确, 目前主要考虑有以下因素: ①直接毒性作用: 抑制磷脂降解, 导致磷脂在细胞及溶酶体内堆积, 使细胞膜受损; 因肺是磷脂代谢的主要器官, 故对胺碘酮的毒性作用特别敏感; ②细胞免疫及过敏反应: 胺碘酮激活机体非特异性免疫反应, 引起细胞毒性损伤; ③氧自由基的产生^[2]。上述机制可损伤细胞膜及细胞间质, 使肺间质纤维的合成与降解失衡, 致肺间质纤维化。年龄的增长以及原有肺功能紊乱等可提高患者的易感性, 可能是这部分患者肺储备功能下降, 应用胺碘酮后更易表现出肺毒性症状^[1]。以往认为肺毒性的产生主要与使用剂量和维持时间有关, 多见于长期大剂量用药时 ($800 \sim 1000\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 常发生在用药后 2 ~ 12 个月内, 甚至长达 60 个月^[3]。近年来发现个体细胞免疫调节功能及肺的基础状况与肺毒性的关系更为密切^[4]。本患者以原发病变较重的左肺表现明显, 且小剂量用药 ($720\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 5d 内累计用量 $< 3600\text{mg}$ 即出现肺毒性表现, 临床报道并不多见。

胺碘酮所致肺毒性尚无统一诊断标准, 目前主要依据临床表现、影像学检查、肺功能检查、放射性核素 (铈) 肺扫描及肺活检。临床主要表现为干咳、呼吸困难、乏力、体重下降、发热等^[4]。病变部位可听到高音调的爆裂音。胸部 X 线和 (或) 肺部高分辨 CT 具有重要的诊断价值。影像学表现多为双肺弥漫性间质改变及广泛斑片状肺泡浸润, 通常发生于双下肺, 多对称分布, 少数患者病灶可局限。肺功能检查示 CO 弥散量或肺总量下降 $> 15\%$ 。凡应用胺碘酮后, 出现新发症状或原症状加重, 新出现的胸片异常或胸部病变加重, 应考虑为肺毒性反应, 必要时可行肺活检。

本患者有慢性心、肺疾病史, 此次在肺部感染基础上室上性心动过速频繁发作。经合理抗生素及其他治疗后喘憋症状曾有好转, 但在持续静脉应用小剂量胺碘酮控制室上性心动过速过程中, 短期内出现呼吸困难加重, 影像学提示肺间质病变明显进展。及时停用胺碘酮并予糖皮质激素治疗, 病情迅速缓解, 肺间质病变明显改善, 故考虑肺间质病变

恶化与胺碘酮不良反应有关。

通过分析此病例,提醒临床医生注意胺碘酮没有绝对的安全剂量。有尸检报告表明,用药 > 48h 即可引起肺毒性组织学改变。临床应用时须警惕早期致肺毒性的危险。建议使用胺碘酮前进行获益及风险评价,特别是对原先有肺部疾病者、老年人、长期吸烟及过敏体质者,应遵循个体化诊疗原则,尽量使用最小有效剂量。在应用具有潜在肺毒性药物过程中出现任何难以解释的呼吸道症状,都应警惕是肺毒性的前驱表现,并及时诊治。对于临床确诊的胺碘酮肺毒性患者,并无特殊的治疗措施,重要的是及时减量或停药。早期轻度肺毒性停药可逆转,预后良好,但需定期随访^[5]。症状明显者可短期应用糖皮质激素治疗^[3]。糖皮质激素具有非特异性抗炎及免疫抑制作用,早期应用可促进病变吸收,但其剂量尚无统一标准,应根据患者具体情况使用。如已形成肺间质纤维化则难以逆转,预后亦不佳^[5]。Kosseifi 等^[6]的研究表明,服用血管紧张素转化酶抑制药或血管紧张素受体阻断药可明显减少胺碘酮肺毒性的发生率。这一理论可能为胺碘酮肺间质纤维化的防治提供新的思路,但有待进一步研究。如需长期应用胺碘酮治疗,除使用最小有效剂量外,

还需定期(3 ~ 6 个月)检测肺功能及胸片,以减少和及时发现肺毒性。

【参考文献】

- [1] 陶海龙, 马长生. 胺碘酮的肺毒性及其防治 [J]. 药物不良反应杂志, 2008, 10: 24-28.
- [2] 夏洪颖, 任晓明. 胺碘酮肺毒性的研究进展 [J]. 医药导报, 2010, 29: 758-760.
- [3] 荀丽颖, 李树仁, 董洁, 等. 老年人应用胺碘酮早期出现肺间质纤维化 [J]. 临床误诊误治, 2007, 20: 85.
- [4] 陈延斌, 季成, 雷伟, 等. 胺碘酮肺毒性研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2009, 29: 242-243.
- [5] Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/ EHRA /ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) task force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation [J]. Heart Rhythm, 2007, 4: 816-861.
- [6] Kosseifi SG, Halawa A, Bailey B, et al. Reduction of angiotensin converting enzyme inhibitors toxicity in patients treated with angiotensin receptor blockers [J]. Ther Adv Respir Dis, 2009, 3: 289-294.

(上接第 24 页)

- [19] Hazard RG. Failed back surgery syndrome: surgical and nonsurgical approaches [J]. Clin Orthop Relat Res, 2006, 443: 228-232.
- [20] Oh WS, Shim JC. A randomized controlled trial of radiofrequency denervation of the ramus communicans nerve for chronic discogenic low back pain [J]. Clin J Pain, 2004, 20: 55-60.
- [21] Guyer RD, Patterson M, Ohnmeiss DD. Failed back surgery syndrome: diagnostic evaluation [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2006, 14: 534-543.
- [22] Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis [J]. Arch Intern Med, 2002,

162: 19-24.

- [23] Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A, et al. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD000335.
- [24] Van Buyten JP. Neurostimulation for chronic neuropathic back pain in failed back surgery syndrome [J]. J Pain Symptom Manage, 2006, 31: S25-S29.
- [25] 李君, 冯艺, 韩济生, 等. 三个中文版神经病理性疼痛诊断量表的制定与多中心验证 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17: 549-553.