

唑来膦酸注射液致呼吸衰竭 1 例

四川大学华西医院 钟灿 何成奇*, 成都 610001

关键词 唑来膦酸; 药品不良反应; 呼吸衰竭; 肺部感染

中图分类号 R563.8 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20200424

唑来膦酸是临床中治疗骨质疏松症的常用药物之一。本文报道 1 例老年女性输注唑来膦酸后发生呼吸衰竭病例,探讨该患者发生呼吸衰竭可能的原因及与唑来膦酸的相关性。

患者女性,68 岁,因“突发肢体及认知言语功能障碍 2 月余”于 2018 年 12 月 28 日入四川大学华西医院。发病当时患者昏迷倒地、口吐白沫,在当地医院急查头部 CT,提示“广泛蛛网膜下腔出血,双侧脑室出血”,完善术前检查后行“右侧颈内动脉瘤支架辅助弹簧圈栓塞术”,术后患者仍为昏迷状态伴肺部感染,予以气管切开术及抗感染、脱水、促醒等对症治疗。1 个月后患者意识好转,呼之可应,床旁接受康复治疗。遂转入四川大学华西医院,体格检查:生命体征平稳,肺部呼吸音粗,认知、记忆、定向能力减退,双侧瞳孔等大等圆,直径约 3 mm,对光反射灵敏,口角无歪斜,伸舌不配合,右侧上下肢肌力 2 级,肌张力 1 级,四肢针刺痛觉存在,双侧腱反射对称引出,双侧病理征阳性。辅助检查:血细胞分析、生化、凝血、二便常规无明显异常,25(OH)VD 25.41 nmol/L;头部 MRI 示幕上脑积水,伴双侧脑室脑脊液渗出,脑萎缩,脑白质脱髓鞘改变,颅内散在多发缺血梗死灶,双侧中耳乳突炎;心脏彩超示三尖瓣轻度反流,射血百分数 65%;胸部 CT 示双肺散在感染,右肺中叶肺不张、支气管狭窄,多系炎症所致,双肺门及纵膈内淋巴结增大;DXA 骨密度提示:L1 ~ 4, T 值 -3.8,左侧股骨颈 T 值 2.4,左髌 T 值 -2.2。患者初入院时,痰多,呼吸音粗,痰涂片提示少量革兰阳性(G+)链球菌,较多革兰阴性(G-)杆菌,少 G+杆菌,痰培养示少量白色念珠菌,血象正常,予以口服希刻劳 6 d,后因家属要求,于 2019 年 1 月 10 日转神经外,科全麻下行“侧脑室-腹腔分流术”,手术顺利,术后患者认知较前好转,右侧肢体活动功能恢复,仍有咳嗽咳痰,有发热,最高 T 38.7℃,查体:右侧肢体肌力 3+级,肌张力 0 级,双肺散在湿啰音,查血

WBC $27.46 \times 10^9/L$, N% 97.2%, CRP 88 mg/L, PCT 17.73 ng/mL, IL -6 53.22 pg/mL;复查胸部 CT 提示双肺散在斑片、磨玻璃影、结节与条索影,右肺中叶及双肺下叶部分肺不张,多系炎症,双肺门、纵膈淋巴结增大,双侧胸腔少量积液。予以亚胺培南西司他丁钠(泰能)500 mg, 1 次/8 h, 静脉滴注, 5 d 后患者感染症状逐渐控制,无发热,仍有咳嗽咳痰,双肺听诊呼吸音粗,查血 WBC $6.05 \times 10^9/L$, N% 67.8%, 血钙 2.19 mmol/L。患者于 2019 年 1 月 24 日 13:40 予以唑来膦酸注射液 5 mg 改善骨质疏松治疗,输注前后分别予以 250 mL 生理盐水水化,输注时长 > 15 min。当日 21 点左右患者突发呼吸困难,双肺遍布湿啰音,心率快,节律整齐,予以吸氧 6 L/min,约 15 min 后心电图监护示生命体征:SO₂ 90%, 心率 136 ~ 140 次/min,呼吸 36 ~ 41 次/min, BP 192/112 mmHg, 血气分析 pH 7.159, PCO₂ 87.9 mmHg, PO₂ 104.6 mmHg, 查血 WBC $21.63 \times 10^9/L$, N% 79.6%, 血钙 2.08 mmol/L, PRO-BNP 95 pg/mL, 考虑 II 型呼吸衰竭,予以甲泼尼龙抗炎、多索茶碱平喘、碳酸氢钠纠酸、无创呼吸机辅助通气、控制血压等对症治疗,1 h 后患者症状无缓解,意识障碍,呼之不应,双侧瞳孔 4 mm,对光反射迟钝,急行床旁气管插管,转往 ICU 继续治疗。ICU 继续予以泰能抗感染,1 月 26 日痰培养示少量 G+链球菌,较多白色念珠菌,曲霉菌半乳糖聚糖 0.19 GMI,怀疑真菌感染,予以氟康唑联合。15 d 后患者生命体征平稳,血象正常,继续治疗。

讨 论

唑来膦酸是第三代双膦酸盐制剂,主要作用是抑制破骨细胞活性,诱导破骨细胞凋亡,是目前临床治疗中抗骨吸收能力最强的药物^[1]。经 FDA 批准,每年静脉注射 1 次 5 mg 唑来膦酸(密固达)可用于绝经后骨质疏松及变形性骨炎^[2]。研究表明,唑来膦酸注射液对老年性骨质疏松也有确切的治疗效果^[3]。唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松的总体安全性较好^[4],但仍有发生下颌骨坏死、房颤、非典型股

* 通信作者:何成奇, E-mail: hxcfhcq2015@126.com

骨折等的风险^[5~7]。胃肠道不良反应、一过性“流感样”症状、肾脏毒性等也是唑来膦酸常见不良反应^[8,9]。本患者在使用唑来膦酸期间及症状发生前均未行康复治疗,饮食、活动如常,当时感染症状基本控制,患者家属否认其有 COPD 及哮喘、心脏病等病史,故笔者考虑呼吸困难可能和唑来膦酸输注有关,相关理由如下。

Clark 等^[10]和李义秀等^[11]报道过唑来膦酸钠和伊班膦酸钠引起的严重低磷血症。李久旭等^[12]报道过 1 例唑来膦酸导致的严重低血钙、低血钾。重度的低血磷会影响神经传导及肌肉的收缩,可能出现乏力、抽搐、惊厥或昏迷、胸闷气急、呼吸衰竭、脱机困难等症状。本例患者血磷、血钾均在正常范围。文献报道唑来膦酸引起低血钙较常见,多发生于输注后 9~11 d^[13],高危因素与甲状旁腺功能减退、维生素 D 缺乏以及肾功能不全、低血镁有关^[12]。骨密度低的患者骨转化率高,使用唑来膦酸后短期内血钙水平下降会更明显^[14],低血钙可导致骨骼肌及平滑肌痉挛。Patel 等^[15]报道唑来膦酸钠引起的支气管痉挛 1 例。本例患者维生素 D、血钙均下降,(在输注唑来膦酸后第二日复查血钙低至 1.98 mmol/L),CT 提示支气管狭窄,同时患者有气管切开的既往史,不排除有喉气管狭窄可能(胸部 CT 未提示,住院期间未行纤支镜检查),发病当天未及时补充钙剂,这可能是导致其发生憋喘、呼吸困难的重要原因之一。研究认为唑来膦酸可干扰甲羟戊酸代谢途径,阻断异戊烯焦磷酸转化成法尼基焦磷酸,使异戊烯焦磷酸在体内大量累积,促进肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-6 等多种炎性细胞因子释放,引起发热、白细胞异常等不良后果^[16]。本例患者有肺部感染的基础病史,入院时 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及 IL-6 炎性因子较正常水平高,而发病后血象及炎性因子均增高,加之患者首次使用唑来膦酸,笔者推测使用唑来膦酸后可能加重了炎症反应^[17],加之发病当时心率、呼吸、血压均升高,血气示 PCO₂ 升高、pH 降低,考虑通气不足引起高碳酸血症。关媛等^[18]研究发现高龄患者的免疫功能偏低,其药物不良反应发生率明显高于年龄低的患者。本例患者体重及白蛋白偏低,存在较多基础疾病,可能是加重输注唑来膦酸后不良反应的因素。

临床使用唑来膦酸中应仔细询问患者病史,评估患者身体状况,密切监测血钙、血磷等电解质及炎性因子的变化。

参考文献

- 1 Dhillon S. Zoledronic acid (Reclast, Aclasta): a review in osteoporosis [J]. *Drugs*, 2016, 76 (17): 1683-1697.
- 2 McClung M, Miller P, Recknor C, et al. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 114 (5): 999-1007.
- 3 袁元杏,李青,梅治,等.唑来膦酸钠治疗老年骨质疏松 98 例[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32 (11): 2395-2396.
- 4 Wang C. Efficacy and safety of zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J of Ther*, 2017, 24 (5): e544-552.
- 5 Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30 (1): 3-23.
- 6 Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29 (1): 1-23.
- 7 Kim SC, Kim DH, Mogun H, et al. Impact of the US food and drug administration's safety-related announcements on the use of bisphosphonates after hip fracture [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31 (8): 1536-1540.
- 8 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10 (5): 413-439.
- 9 张菊,徐霞,赵东宝,等.密固达治疗 280 例骨质疏松症的安全性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20 (8): 940-942.
- 10 Clark SL, Nystrom EM. A case of severe, prolonged, refractory hypophosphatemia after zoledronic acid administration [J]. *J Pharm Pract*, 2016, 29 (2): 172-176.
- 11 李义秀,何佳珂,熊爱珍.伊班膦酸钠致急性中毒低磷血症 1 例[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38 (2): 213-214.
- 12 李久旭,汤智慧.唑来膦酸致严重低血钙、低血钾 1 例并文献复习[J]. *中国药物应用与监测*, 2018, 15 (2): 123-125.
- 13 Chennuru S, Koduri J, Baumann MA. Risk factors for symptomatic hypocalcaemia complicating treatment with zoledronic acid [J]. *Intern Med J*, 2008, 38 (8): 635-637.
- 14 袁宏,陆琳松,钟惠琴,等.唑来膦酸对骨质疏松患者全髋关节置换术后假体周围骨密度的影响[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2014, 7 (3): 278-285.
- 15 Patel K, Brahmabhatt V, Ramu V. Zoledronic acid-induced severe hypocalcaemia in a prostate cancer patient with extensive osteoblastic bone metastases [J]. *Tenn Med*, 2005, 98 (2): 83-89.
- 16 Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. The combination therapy with zoledronic acid and propranolol improves the trabecular microarchitecture and mechanical property in an rat model of postmenopausal osteoporosis [J]. *J Osteoporos*, 2014, 22 (30): 56-60.
- 17 蒋建红,王勇,刘文明等.降钙素原及 C 反应蛋白水平对重症肺炎预后的评估[J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21 (6): 443-444.
- 18 关媛,高燕玲,李贵庆.唑来膦酸注射液治疗高龄老年性骨质疏松的药物不良反应发生情况研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20 (8): 3522-3526.

(2019-03-29 收稿 2020-07-13 修回)