

应用抗生素后饮酒致双硫仑样反应 35 例诊治分析

袁媛, 范良敏*, 梁显泉

(贵阳医学院附院 急诊科, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 加强对双硫仑样反应的认识, 掌握双硫仑样反应的临床表现及处理方法。方法: 分析 35 例双硫仑样患者的发病原因、临床表现, 年龄及饮酒类型与发病的关系。结果: 35 例患者在发病前都有应用抗生素和饮酒病史, 以饮用白酒为重, 患者年龄在 50 岁以上; 29 例患者在治疗后 1~3 h 双硫仑样反应消失, 6 例患者治疗后 3~6 h 双硫仑样反应消失。结论: 临床应用抗生素的患者应控制饮酒。

[关键词] 抗生素类; 饮酒; 双硫仑; 急救

[中图分类号] R595 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1000-2707(2011)06-0606-03

双硫仑(disulfiram)又称双硫醒, 是一种戒酒药物, 服用该药后即使饮用少量的酒或服用含酒精饮料, 身体也会产生严重不适而达到戒酒的目的。双硫仑样反应, 是指在使用与双硫仑相似作用的抗菌药期间或之后不久饮酒或服用含酒精饮料导致体内乙醛蓄积, 所产生的一种中毒反应。近年来, 随着抗生素类药物的临床应用日益广泛及饮酒人群的上升, 在应用抗生素前后饮酒致双硫仑样反应屡见不鲜, 为了提高对双硫仑样反应的认识, 现将 2006 年 11 月~2011 年 3 月因使用抗生素前后饮酒致双硫仑反应的 35 例病人资料进行分析, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 35 例来自急诊科就诊患者, 男性 30 例, 女性 5 例, 年龄 18~80 岁, 平均 49 岁; 无基础疾病的 25 例, 合并糖尿病的 5 例, 合并高血压的 3 例, 合并冠心病的 2 例, 上呼吸道感染的 30 例, 尿路感染的 3 例, 肠道感染的 2 例; 使用头孢类药物 28 例, 使用青霉素 6 例, 使用甲硝唑 1 例; 静脉用药 30 例, 口服的 5 例; 饮用白酒的 27 例, 饮用葡萄酒 5 例, 饮用啤酒 3 例; 饮酒量白酒 10~150 ml, 葡萄酒 50~200 ml, 啤酒 150~600 ml, 患者自述饮酒量均明显小于平时饮酒量。

1.2 临床表现 28 例患者饮酒后 10~20 min 出现症状, 6 例 30~60 min 出现症状, 1 例 3 h 后出现

症状。35 例患者均不同程度的出现了心悸、胸闷、气短、四肢乏力、眼结膜充血、皮肤潮红(尤以颜面、颈、胸背部皮肤潮红显著)、视觉模糊、头颈部血管剧烈搏动或搏动性头痛、头晕、恶心、呕吐、濒死恐惧感。1 例出现呼吸困难、血压下降, 4 例出现血压升高(其中 3 例有高血压病史)、心率加速达 130 次/min 以上, 心电图示窦性心动过速 13 例、ST-T 改变的 17 例、房早的 4 例, 电解质检查低钾 29 例; 双硫仑样反应严重程度与应用药物的剂量及饮酒量有关, 饮用白酒患者的症状较啤酒及含酒精饮料患者重, 用药期间饮酒较停药后饮酒反应重, 老年人、糖尿病、心脑血管病人及对乙醇敏感者症状更为严重。

1.3 治疗方法 35 例患者给予急诊留院治疗。监测生命征, 给予心电监护、吸氧、保持呼吸通畅、维持循环稳定, 完善相关辅助检查。全部患者均给予静脉补液, 以补充葡萄糖液为主, 糖尿病患者注意胰岛素的用量及监测血糖, 同时补充维生素 C 及维生素 B₆, 呕吐严重者可予胃复安或质子泵抑制剂; 双硫仑样反应较重者予地塞米松 10 mg, 联合纳洛酮 0.8 mg 静脉推注; 血压较高者予硝酸甘油滴注或呋塞米静脉推注, 血压过低者在补液的同时予多巴胺。

2 结果

经积极治疗, 30 min 后部分患者临床症状开始

* 通讯作者 E-mail: fanliangmin@sina.cn

有所缓解。35 例患者中,1 h 内症状基本消失的 16 例(45.7%),2 h 内症状消失的 8 例(22.9%),3 h 内症状消失的 5 例(14.3%);另外 6 例患者症状在 3~6 h 内基本消失(17.1%),表现为心悸、胸闷、皮肤潮红、头痛、消化道症状基本缓解或消失。1 例血压下降的患者复测血压为 92/64 mmHg,4 例血压升高的患者血压控制在 140/90 mmHg 以下。患者肝肾功能及电解质指标均在正常范围,心电图恢复正常,无患者死亡。双硫仑样反应恢复时间在 3 h 以上的 6 例患者年龄均在 50 岁以上,且饮用的均是白酒,提示年龄和饮酒的种类可能是影响患者恢复时间的因素。

3 讨论

1948 年 Jacobsen 等^[1]发现,作为橡胶硫化催化剂双硫仑被人体微量吸收后,能引起面部潮红、头痛、腹痛、出汗、心悸、呼吸困难等症状,尤其是在饮酒后症状更加明显,并把这种接触双硫仑后饮酒出现的症状称为双硫仑样反应。双硫仑样反应发生的机理一是双硫仑分子中的 N—C—结构不可逆的抑制肝脏中乙醛脱氢酶,致使乙醇氧化成乙醛后不能继续氧化成乙酸,血液中乙醛浓度增加而引起双硫仑反应;二是由于其代谢产物二乙二硫氨基甲酸酯可阻断多巴胺 β_2 羟化酶形成,使脑中多巴胺蓄积,而产生不适症状。通过分子结构分析发现,化学结构母核 7-氨基头孢烷酸(7-ACA)环的 3 位有甲硫四氮唑取代基(MTT)的头孢菌素,理论上都可能引起双硫仑样反应。MTT 在中性溶液中水解成甲基四氮唑硫醇,然后甲基四氮唑硫醇以硫酮式重排形成与双硫仑分子中的 N—C—相似结构而抑制乙醛代谢,便产生了与双硫仑相似的反应^[2,3]。

容易引起双硫仑样反应的抗生素有头孢菌素类、硝基咪唑类、呋喃类、氯霉素、酮康唑、丙卡巴胍等,但绝大多数双硫仑样反应由头孢菌素类引起,占 92.66%^[4]。大部分患者在饮酒后 10~30 min 内出现症状,最长的达 7 d。轻度双硫仑样反应表现为颜面或全身皮肤潮红,轻度头昏和心慌,无恶心、呕吐、发热、头痛等症状;中度双硫仑样反应表现为头昏、头痛、心慌、恶心、呕吐、发热等,但无胸痛、呼吸困难、休克等;重度双硫仑样反应表现为呼吸困难、胸痛、休克等。双硫仑样反应病人发病时

饮酒量均明显小于平时,且与平时醉酒明显不同,尤以白酒较为容易引起该反应。患有基础疾病患者较正常人容易诱发双硫仑样反应,尤以心脑血管疾病及糖尿病患者易发双硫仑样反应。绝大多数患者均有不同程度的心电图的改变,其中以 ST-T 改变最为常见,绝大多数患者均有不同程度的低钾血症。

双硫仑样反应的诊断目前尚无公认的统一标准,一般要求:(1)有明确的饮酒或饮用含有酒精饮料史,饮酒量较平素减少;(2)近 10 d 内有口服或者静脉使用抗生素史;(3)有典型的双硫仑样反应的临床表现及除外呼吸系统、循环系统及神经系统等其他疾病。双硫仑样反应应与酒精中毒、酒精过敏、药物过敏及冠心病等鉴别,其中以冠心病的鉴别较为困难,尤其是有心血管基础疾病的患者的鉴别诊断更为困难,加上有出现低钾血症的可能,心电图的改变就更容易让人难辨真假。本组患者在双硫仑样反应治愈后,心电图恢复正常。

双硫仑样反应实质上是乙醛蓄积造成的中毒及过敏反应,治疗原则与一般药物过敏基本相同。研究表明,地塞米松能提高乙醛脱氢酶活性,加速乙醛氧化^[5];纳洛酮能抑制 β -EP 的作用,阻止乙醛诱导儿茶酚胺的释放增多,并有稳定细胞膜、抗休克及非特异性催醒作用^[6]。因此,在病情较重的患者采用了这些治疗促进患者恢复有较好作用。

35 例双硫仑样反应患者的临床表现复杂多样、起病较急,且部分患者合并了高血压、冠心病、糖尿病、感染等,给临床诊断和治疗带来了极大困难,从诊治经验来看,首先要对患者进行仔细的病史询问及体检,同时还要对双硫仑样反应的发生原因及临床表现有深刻的认识 and 了解,这是有效治疗的前提和关键。此外,加强对患者指导教育是防治双硫仑样反应的重要措施。在患者应用抗生素期间,均应告知其不能饮酒。关于使用抗生素时禁止饮酒的时间,文献报道不一,多数人认为,用药期间和用药前后 5~7 d 内应禁止饮酒^[7],头孢类抗生素药物说明书明确注明禁止饮酒的时间为 5 d,但药物手册注明用药期间和停药后 1 周避免饮酒^[8],也有人提议为了安全起见以 20 d 为宜^[9]。笔者认为,因存在个体差异,无论是口服还是静脉用抗生素,应在用药期间及停药后 2~3 周内不能饮酒,以避免不必要的医疗纠纷。

4 参考文献

- [1] 刘治军,傅得兴. 食物-抗感染药物的相互作用研究进展[J]. 临床药物治疗杂志,2005(3):43.
- [2] 高志成,陈丽华,王心愉,等. 双硫仑反应的发生与防治[J]. 中国药事,2002(12):772.
- [3] 周延冲. 实用药典[M]. 天津:天津科学技术出版社,1991:205.
- [4] 吴美丽,吴泉英. 1500 例药物致双硫仑样反应的统计与分析[J]. 海峡药学,2009(2):127-128.
- [5] 刘非凤,唐英,陈忠庆,等. 地塞米松治疗双硫仑样反应

的临床和实验研究[J]. 内科急危重症杂志,2008(4):205-206.

- [6] 周玉宝,庞飞,方英. 头孢菌素致双硫仑样反应 58 例分析[J]. 中国实用医药,2011(7):176-177.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知[M]. 北京:化学工业出版社,2000:637.
- [8] 陆凤翔,扬玉. 临床实用药物手册[M]. 3 版. 南京:江苏科学技术出版社,2004:14-15.
- [9] 徐明显. 头孢类抗生素致双硫仑反应 42 例临床分析[J]. 中国民康医学,2008(19):2276-2277.

(2011-08-22 收稿,2011-10-18 修回)

(上接第 600 页)

4 参考文献

- [1] Neuschwander-Tetri B A. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome [J]. Am J Med Sci,2005(6):326-335.
- [2] Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients [J]. Diabetes Care,2007(5):1212-1218.
- [3] Leite NC, Salles GF, Araujo AL, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Liver Int,2009(1):113-119.
- [4] World Health Organization. Definition, diagnosis and classifications of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus [Z]. Geneva:WHO, 1999.
- [5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 修订版)[J]. 中华肝脏病杂志,2010(3):163-166.
- [6] 钱蕴秋,简文豪,赵玉华,等. 常见病超声诊断参考标准[M]. 人民军医出版社,2007(1):189-190.
- [7] 中国医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(附录 6 常用体质指标)[Z] 2007.
- [8] 陆再英,钟南山,谢毅,等. 内科学[M]. 7 版. 人民卫生

出版社,2008(1):435.

- [9] Falck-Ytter Y, Younossi Z M, Marchesini G, et al. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes [J]. Semin Liver Dis,2001(1):17-26.
- [10] 李岩, 阚志超, 商国强, 等. 二甲双胍对实验性大鼠脂肪肝的治疗作用[J]. 世界华人消化杂志, 2005(9):1102-1105.
- [11] 方继伟. 二甲双胍对 NAFLD 的治疗作用及其机制[J]. 国外医学·消化系疾病分册, 2004(6):372-374.
- [12] Kadayifci A. Nonalcoholic steatohepatitis: role of leptin in pathogenesis and benefits of metformin in treatment [J]. The American journal gastroenterol, 2003(10):2330.
- [13] Xu Y, Wen XG, Wang ZY, et al. Therapeutic effect of weight loss combining bicyclol on primary nonalcoholic fatty liver diseases [J]. Journal of Zhengzhou University (Medical), 2005(5):905-907.
- [14] 王建军, 成军, 刘妍, 等. 基因表达谱芯片筛选双环醇作用 HepG2 细胞后的差异表达基因[J]. 世界华人消化杂志,2004(7):1711-1714.
- [15] 姚光弼, 计焱焱, 王勤环. 双环醇治疗慢性乙型肝炎双盲、随机、对照的临床研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2002(8):457-462.

(2011-08-30 收稿,2011-10-10 修回)