

## · 药物不良反应及个案报告 ·

## 甲硝唑注射液引起癫痫发作 1 例并相关文献检索分析

龚燕波 (宁波市第二医院,浙江 宁波 315010)

**[摘要]** 目的 探讨静脉滴注甲硝唑注射液后引起癫痫发作的原因及其防治措施。方法 对 1 例静脉使用甲硝唑注射液引起癫痫发作的案例进行分析,并通过文献检索,对甲硝唑所致的癫痫发作的各种因素进行文献分析。结果 甲硝唑注射液能引起癫痫发作,特别是使用高剂量甲硝唑及老年患者容易诱发癫痫。结论 临床在使用甲硝唑注射液时应重点关注患者年龄,注意使用时间间隔,避免使用高剂量甲硝唑,从而减少诱发癫痫症状。

**[关键词]** 甲硝唑; 癫痫; 文献; 分析

**[中图分类号]** R978.1 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2012)06-0470-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.06.023

## A case and literature analysis of epileptic seizure caused by metronidazole injection

GONG Yan-bo( Ningbo No.2 Hospital ,Ningbo 315010 ,China)

**[Abstract]** **Objective** To discuss the factors of epileptic seizure caused by metronidazole injection and give some prevention measure. **Methods** A case of epileptic seizure caused by metronidazole injection were analyzed ,and the literatures about epileptic seizure caused by metronidazole were retrieved and analyzed. **Results** The metronidazole could cause epileptic seizure ,which seldom could be seen. **Conclusion** The age of patient and using interval should be remarked to avoid epileptic seizure when the metronidazole injection was used.

**[Key words]** metronidazole; epilepsy; literature; analysis

甲硝唑为硝基咪唑类衍生物,具有抗厌氧原虫和厌氧菌作用,目前已成为治疗厌氧菌感染的基本药物。该药分子结构中的硝基在无氧环境下可还原成氨基而显示抗厌氧菌作用,临床疗效可靠,常见的不良反应是消化道反应,恶心、呕吐、厌食、腹泻、腹痛、口腔金属味等,而其所致癫痫发作的临床报道少见,不易引起临床医生的注意。

我院临床药师在临床查房中,发现 1 例使用甲硝唑注射液后诱发癫痫发作的案例,通过临床药师的积极参与,与临床医生、护士紧密配合,及时停止使用该药,使得患者转危为安,本文将该案例结合文献分析如下:

## 1 资料与方法

我院患者静脉滴注甲硝唑注射液致癫痫 1 例;检索 1994~2011 年中国医院数字图书馆数据库,查阅国内公开发行的医药期刊中有关甲硝唑致癫痫的文献报道,将所得资料进行整理、统计、分析。

## 2 结果

## 2.1 病例报道

**2.1.1 基本情况** 患者,女性,年龄 71 岁,身高 156 cm,体重 45.2 kg,高血压史 1 年,平时服用吲哒帕胺,血压控制尚可;患者糖尿病史 10 余年,一直用“优泌林 30 R 早 14 u 晚 14 u,门冬胰岛素 30 中午 5 u”治疗,平时监测血糖波动大,空腹血糖范围为 7~20 mmol/L,入院 3 d 前患者突发神志模糊,对答不切题,伴大小便失禁,2 d 前一次上厕所时头部不慎撞击墙体,程度不重,当地医院就诊:头颅 CT 未见明显异常,快速血糖测定为 32.1 mmol/L,血常规:WBC  $29.8 \times 10^9/L$ ,N 26.3%,门诊以“1 型糖尿病,足部感染”收治入院,入院后查体:T 36.5 °C, P 100 次/min, R 18 次/min, Bp 167/72 mmHg,神志清,精神可,颈静脉无充盈,心肺无殊,腹平软,肝脾肋下未及,左足拇指周围皮肤苍白,皮下肿胀,足背表面可见 2 个 4 cm × 3 cm, 1 cm × 2 cm 皮肤结痂,足背皮温高,无渗液,无恶臭。双足背搏动对称偏弱,病理征阴性。

**2.1.2 诊治情况** 患者入院后完善各项常规检查:WBC  $32.1 \times 10^9/L$ ,N 84.7%,RBC  $3.81 \times 10^{12}/L$ ,Hb 112 g/L,血气分析:pH 为 7.44, BE(碱剩余) 3.2,血钾 3.6 mmol/L,血钠 128 mmol/L。尿常规

酮体(-) ,尿糖(+++) ,餐后 2 h 血糖:20 mmol/L ,HbA1c 19.2。立即用精蛋白锌重组赖脯胰岛素注射液控制血糖 ,患者足部感染 ,白细胞增高 ,拟用头孢地嗪 1.5 g bid、甲硝唑 100 ml bid 进行抗炎治疗。

患者入院 5 d 体温正常 ,血糖略有下降 ,空腹血糖从 14.5 mmol/L 下降至 10.6 mmol/L ,血常规显示白细胞有所下降 (WBC  $19.8 \times 10^9/L$ ) ,足部感染未见明显进展。第 5 天中第 2 次使用甲硝唑注射液后患者突发脸部抽搐 ,双侧眼向右侧凝视 ,头偏向右侧 ,嘴角抽搐歪斜 ,持续时间约 30 s ,发作时神志清 ,无四肢抽搐 ,无尿失禁 ,无肢体偏瘫 ,此时快速测血糖:32.1 mmol/L。20 min 后再次出现抽搐 ,症状同前。神经内科会诊认为可能血糖过高引起的 ,遂建

议肌注苯巴比妥钠针 0.1 g 控制血糖 ,口服奥卡西平片 150 mg bid。在接下来的几天内 ,患者不定期出现抽搐 ,并且大都出现在一天中第 2 次使用甲硝唑注射液后 ,同时监测血糖基本控制良好 ,空腹血糖基本控制在 8.5 mmol/L 左右 ,根据《药品不良反应监测管理办法》附件推荐的判断标准 ,考虑为甲硝唑引起的不良反应 ,因此临床药师建议停用甲硝唑注射液。停用后未再出现癫痫症状 ,至患者出院后 1 月余 随访 ,未出现癫痫发作症状。

2.2 文献资料 用“甲硝唑”和“癫痫”为关键词检索 1994 ~ 2011 年中国医院数字图书馆数据库 ,共检索到 6 篇 10 例与应用甲硝唑有关引起癫痫发作的文献 ,具体见表 1。

表 1 甲硝唑引起癫痫发作文献统计表

编号	患者性别	年龄(岁)	原患疾病	给药途径及发作时间	临床表现	治疗措施	发作史/家族史	参考文献
1	男	67	牙周脓肿	静脉注射 0.2% 甲硝唑 250 ml bid ,用药第 3 天出现	意识丧失 ,倒地 ,眼球上窜 ,牙关紧闭 ,四肢抽搐。	停用甲硝唑 ,利尿 ,止痉	无发作史和家族史	[1]
2	男	22	牙疼	口服 0.4 g tid ,并用红霉素 0.25 g qid ,用药 3 d 后出现	头痛、头晕 ,摔倒 ,意识丧失 ,双眼上翻 ,呼吸急促 ,牙关紧闭 ,口吐白沫 ,四肢抽搐 ,2 d 后再次服用 2 d 后出现同一症状。	停用后消失。	无发作史和家族史	[2]
3	男	45	十二指肠球部溃疡	口服 0.2 g tid ,并用雷尼替丁 0.15 g bid ,次日中午后出现	突然跌倒 ,意识丧失 ,双眼上翻 ,口吐白沫 ,呼吸暂停 ,全身肌肉强直痉挛 ,小便失禁。	停药后消失。	无发作史和家族史	[3]
4	女	33	阑尾炎	静脉注射 0.2% 甲硝唑 250 ml bid ,并用青霉素 800 万 u qd ,用药 10 d 后出现	突发尖叫 ,意识丧失 ,全身抽搐 ,牙关紧闭 ,双眼上翻 ,口吐白沫。第 14 天再次出现	肌注鲁米钠 0.1 g ,第 14 天停药后未再次复发	无发作史和家族史	[4]
5	男	58	外伤性肠穿孔伴感染性休克	术中用 0.2% 甲硝唑 250 ml 腹腔冲洗并遗留腹腔 ,送病房时发作 ,术中辅助使用氯胺酮 150 mg。	牙关紧闭 ,全身肌肉痉挛。	安定 10 mg	无发作史和家族史	[5]
6	女	36	急性化脓性阑尾炎穿孔合并急性腹膜炎	术中用 0.2% 甲硝唑 250 ml 腹腔冲洗并遗留腹腔 ,冲洗后术中发作 ,术中辅助使用氯胺酮 70 mg。	全身肌肉震颤 ,类似癫痫样发作	安定 10 mg	无发作史和家族史	[5]
7	男	51	急性阑尾炎穿孔	术中用 0.2% 甲硝唑 250 ml 腹腔冲洗并遗留腹腔 ,术中辅助使用氯胺酮 70 mg。	全身肌肉震颤 ,类似癫痫样发作	安定 10 mg	无发作史和家族史	[5]
8	男	59	急性化脓性胆管炎伴休克	术后用 0.2% 甲硝唑 250 ml 静脉点滴 ,tid ,并用先锋 V 号 ,每日 5 g。用药第 11 天出现	意识障碍 ,牙关紧闭 ,全身肌肉震颤	安定 20 mg ,停用甲硝唑后未发作	无发作史和家族史	[6]
9	女	48	腹腔巨大肿物	术后用 0.2% 甲硝唑 250 ml 静脉点滴 ,tid ,并用青霉素 960 万 u ,用药第 14 天出现	第 14 天出现精神异常 ,兴奋多语 ,第 15 天出现意识障碍 ,全身肌肉抽搐 ,牙关紧闭 ,类似癫痫样发作	安定 10 mg ,非那根、氯丙嗪各 50 mg ,停用甲硝唑 1 d 后症状好转。	无发作史和家族史	[6]
10	男	72	胃癌	术后用 0.2% 甲硝唑 250 ml 静脉点滴 ,tid ,并用青霉素 960 万 u ,用药第 12 天出现	意识障碍 ,牙关紧闭 ,全身肌肉震颤 ,类似癫痫样发作	安定 10 mg ,停用甲硝唑后好转	无发作史和家族史	[6]

### 3 分析与讨论

临床上有以单纯性血糖高而引起的癫痫样症状,多以部分运动性发作为主,主要表现为一侧面部或肢体远端的阵挛和强直,一般血糖逐渐下降,癫痫发作次数逐渐减少,发作时,单独用抗癫痫药物效果不佳,应用胰岛素纠正高血糖及代谢紊乱后,癫痫发作终止<sup>[7-9]</sup>。我院收治该患者血酮体阴性、电解质、渗透压基本正常,且无癫痫病史和脑外伤病史,头颅MRI影像学检查无确切的致痫灶发现,虽然首次发作时血糖比较高,但该例患者单独使用抗癫痫药物效果好,且后来癫痫发作时血糖并不高,血糖高时癫痫也没发生,因此基本可以排除癫痫发生是由高血糖引起。治疗患者过程中有多种药物联合使用情况,但癫痫发作时间大多在第2次甲硝唑滴注后,在停用甲硝唑而其他药物继续使用后,未继续使用抗癫痫药物的情况下,患者未再次发作,提示癫痫发作由甲硝唑注射液引起可能性很大,文献资料也证实甲硝唑有致癫痫发作的可能性<sup>[1-6]</sup>。

表1中数据可以看出,发生癫痫样症状的10例患者中有9例甲硝唑使用量基本在500 mg/次,文献报道高剂量时可引起癫痫发作和周围神经病变<sup>[10]</sup>。甲硝唑容易穿透血脑屏障,其浓度可达血液的50%,因此,高浓度剂量容易导致脑部药物浓度增加。本案例中患者抽搐多次出现在下午甲硝唑滴注过程中或滴注后,可能与该时间段血药浓度较高有关。临床实际用药间隔比较短(该患者甲硝唑用药时间间隔为5~6 h),而甲硝唑 $t_{1/2}$ 为7~8 h,根据药代动力学,理论上可导致下午甲硝唑滴注过程中或滴注后出现浓度过高。

另外,表1中可以看到平均发病年龄在50岁左右,我院的该案例是位老年患者,由于老年人身体组成与各器官功能的改变,即是肝肾功能正常,其药效

学与药动学也会发生一定的变化。与青年人甲硝唑药代动力学特征对比显示,老年组的血药浓度一直高于青年组,AUC大约为青年人的2倍,因而老年病人用药时,甲硝唑剂量应减少30%~40%<sup>[11]</sup>。

综合上述原因,该例患者的癫痫症状是由甲硝唑注射液所引起,临床医师在使用甲硝唑时应注意患者的年龄、肝肾功能及用药间隔,同时注意用药剂量,确保药物的安全使用;临床药师在查房时也应及时关注病情进展,准确分析,及时提出用药建议,为患者安全用药提供保障。

### 【参考文献】

- [1] 李良学. 甲硝唑致癫痫大发作一例[J]. 临床内科杂志, 2006, 23(12): 811.
- [2] 刘树刚, 王汝琴, 马风洁. 口服甲硝唑后癫痫样发作1例[J]. 药物流行病学杂志, 1994, 3(4): 227.
- [3] 宋泽辉. 口服甲硝唑致癫痫大发作1例[J]. 黑龙江护理杂志, 1999, 5(4): 47.
- [4] 赵秀玲, 李凤兰. 应用甲硝唑诱发癫痫发作1例[J]. 菏泽医学专学报, 2003, 15(3): 96.
- [5] 刘文东, 赵兵, 陈金良, 等. 氯胺酮辅助麻醉时应用甲硝唑致癫痫样发作三例报告[J]. 临床麻醉学杂志, 1996, 12(5): 260.
- [6] 马长华, 张爱群, 周爱琳. 术后应用甲硝唑致癫痫样发作三例[J]. 中华外科杂志, 1995, 33(2): 111.
- [7] Tiamkao S, Pratipanawatr T, Tiamkao S, et al. Seizures in non-ketotic hy( perglycaemia [J]. Seizure, 2003, 12(6): 409.
- [8] 刁丽梅, 黄立武, 黄选华. 非酮症非糖尿病高渗性高血糖患者癫痫发作11例临床分析[J]. 中国老年学杂志, 2010, 8(30): 2345.
- [9] 陆爱霞, 赵俊武. 非酮症高血糖并癫痫发作临床分析[J]. 中国医药导报, 2009, 6(22): 200.
- [10] 国家药典委员会. 临床用药须知[M]. 2005: 570.
- [11] 黄慧娥. 甲硝唑在不同病理生理条件下的合理应用[J]. 齐鲁医学杂志, 1999, 14(3): 234.

[收稿日期]2012-03-19

[修回日期]2012-06-11

(上接第439页)

综上所述,本实验采用HPLC-TOF/MS技术,结合数据库匹配,实现了对半支莲中主要成分的快速定性分析,共鉴定出15个半支莲中的主要糖苷类和黄酮类成分。该方法快速、灵敏、准确度高,可作为半支莲质量控制的方法之一,同时为半支莲的药理学和临床药学研究提供了化学物质基础信息。

### 【参考文献】

- [1] 王桂玲, 房建强, 赵雪梅, 等. 半支莲中总生物碱的提取和纯化条件研究[J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(5): 399.
- [2] Lee TK, Kim DI, Song YL, et al. Differential inhibition of *Scutellaria barbata* D. Don (Lamiaceae) on HCG-promoted proliferation of cultured uterine leiomyoma and myometrial smooth

muscle cells [J]. Immunopharmacology and immunotoxicology, 2004, 26(3): 329.

- [3] 陶伟. 中药半支莲的药理及临床应用研究进展[J]. 海军医学杂志, 2008, 29(2): 181.
- [4] 邹蕾蕾, 吴启南. 半支莲的化学成分及药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(2): 149.
- [5] 仲浩, 薛晓霞, 姚庆强. 半支莲化学成分的研究[J]. 中草药, 2008, 39(1): 21.
- [6] 李萍, 左甜甜, 王晓秋, 等. 半支莲的化学成分研究(II) [J]. 中国药物化学杂志, 2008, 18(5): 374.
- [7] 何枢衡, 祎张, 葛丹丹, 等. 中药半支莲黄酮类成分的分离与结构鉴定[J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(3): 182.
- [8] 涂琪顺, 蔡光明, 何群, 等. HPLC法测定半支莲中二萜类生物碱 scutebarbatine B [J]. 中草药, 2008, 39(2): 280.

[收稿日期]2012-09-05

[修回日期]2012-09-27