

大剂量局部注射皮质激素引起溶骨性骨坏死

常德地区人民医院药剂科 刘月娥 胡兴钰

皮质类固醇（以下简称皮质激素）应用于临床已有多年的历史，尤其近年来新品种的不断增长，应用范围更加广泛，如果使用不当，不仅达不到治疗目的，反而造成不良后果。现将我院所见大剂量局部注射皮质激素引起骨质疏松、溶骨性坏死一例报导如下：

患者杨×，男，57岁，1983年5月，患者自感右肩疼痛，活动后加剧，并进行性加重。经诊断为肩关节周围炎，曾于7月某日用强的松龙25mg + 磷酸氟美松4mg + 盐酸普鲁卡因6ml混合后行肩关节腔封闭，翌日疼痛减轻，半月后复发。于9月1日到某医院治疗，在18天时间内作四次皮质激素局封，

每次剂量：醋酸强的松龙37.5mg + 磷酸氟美松10mg + 盐酸普鲁卡因6ml。第四次封闭当日，患者出现疼痛加剧，伴畏寒发烧，经肌注青霉素、静点红霉素、理疗等措施治疗，五天后好转出院。以后疼痛反复发作，于同年10月6日转入我院。

体 查

患者慢性病容，营养较差，体质消瘦，T37℃，BP140/90mmHg，血钙47mEq/L。左肩关节疼痛，不能抬举，未发现其它不良体征。由于患者情绪紧张，疑为恶性病变，先后作了五次X片检查，一次骨髓穿刺，详见表1。

表1 五次X片检查结果表

时 间	检 查	诊 断
83,6,20	骨X片	左肱骨上段肩胛骨均未发现异常。
10,8	”	左肱骨上段局限性骨质疏松，密度下降，骨小梁紊乱变小，间隙增大，以肱骨头上部明显。肩峰及肩胛盂亦有骨质增生。左肩肌肉萎缩，以岗上肌、岗下肌、三角肌为甚。三头肌腱压痛明显。
12,6	骨髓穿刺	部分横纹肌有变形，另见胶原纤维有死骨骨片，未见恶性证据。
12,20	骨X片	肱骨头颈部有有点状死骨阴影，肩胛盂下部轻度骨质坏死。
84,2,9	”	左肩盂下部有一类圆形骨质破坏区直径约5mm，破坏区周围有轻度骨质硬化。
3,7	”	骨质破坏区直径扩大到7mm，肱骨头、软骨下亦有破坏，软组织明显萎缩。

据此，可排除恶性病变，确诊为大剂量皮质激素所致溶骨性骨坏死。经过注射一定量的蛋白质同化激素、中药通经活络、理疗及其它对症疗法，症状时重时轻。

讨 论

1. 皮质激素是以其超生理剂量的抗炎、抗毒、抗过敏、抗休克、免疫抑制等作用于临床，但当利用其一面时，另一面则成为不良反应。长期大量使用皮质激素，可促进蛋白质分解，抑制蛋白质合成，造成负氮

平衡，使肌组织水肿和纤维性变，引起肌萎缩，该例证实横纹肌性变，抑制生长激素的释放与肾皮质产生雄激素，使成骨细胞活动降低，间接干扰了骨质形成。患者X片显示，先有骨质疏松后继而溶骨性骨质破坏。分析其因是当骨质疏松之后，产生了关节软骨下微细骨折，尤其是持重关节，最后导致骨质塌陷、碎裂，局限性缺血坏死而溶骨。

2. 患者的并发症是因为剂量过大，注射间隔时间短所致。肩周炎用皮质激素封闭是常用方法，一般是向关节周围痛点注射小剂量激素，24h内见效。一次封闭疗效维持一周甚至几个月。药动力学分析，强的松龙与地塞米松的半效期分别是24~36及36~54h，对组织作用时间又相应显著长于半效期。患者第一次封闭、显效和维效是适合的，遗憾的是后四次局部超量注射，每次间隔只3~5天，药量相应累加，加之年老体弱，增加了不良反应。

3. 患者的并发症是因为三种药物混合后理化性质改变所致。氟美松是不溶于水的白色或类白色结晶性粉末，制成磷酸酯二钠盐方可溶于水。我们试验，按上述配方用pH 8.2的地塞米松注射液（常州制药二厂）与pH 4.2的普鲁卡因注射液混合（湖南洞庭制药厂）后在100倍显微镜下观察，每视野有2~10个直径在5~90 μ m不

等的结晶。各自单纯的注射液则见不到其结晶，这是因为氟美松注射液pH下降之后，使溶于水的磷酸氟美松析出不溶于水的氟美松结晶。这些结晶与强的松龙的微晶体灭菌水混悬液（制剂要求结晶细度在320倍下95%以下为10 μ ，5%为20 μ 以下。注入人体后，在局部停留时间可达2周以上，在皮肤内存留甚至可长达三年之久。然而被单核细胞吞噬、清除，这些晶体停留可刺激组织，发生急性异物反应，引起剧痛性炎性反应。这些反应虽是立刻的、短暂的，经热疗、抗菌可得缓解。但剂量过大，反应剧烈，可致局部组织无菌性坏死。

综合本文磷酸氟美松和盐酸普鲁卡因注射液混合后pH变化较大，不宜混合注入。临床上局部注入盐酸普鲁卡因是为了避免注射时局痛及检验注射部位是否正确（正确则局部疼痛及压痛消失）。实际上混合于同一针管注入，对盐酸普鲁卡因来说pH上升，可使其部份水解，降低局部麻醉疗效。我们认为还是以先局封普鲁卡因后再注入皮质激素的方法为好。皮激注射量宜小量用药，小关节如手指、腱鞘用0.2~0.3ml强的松龙即可，大关节1ml足够。间隔时间1~2周一次，2~3次为一疗程，1~2次注入后疗效不佳，不宜延长用药时间或加大剂量，尤其是年老体弱者。

西米替丁的不良反应及其防治

南京军区总医院药品科(南京市) 陆晓和

自1972年Black等人发现H₂受体以来，采用H₂受体阻滞剂治疗消化道溃疡已有十多年历史，其中西米替丁近年来已在国内外临床广泛应用。实践中确认西米替丁是~高效抗胃酸分泌药；但它阻滞H₂受体并无选择性，故由此带来了差不多遍及全身的不良反应，这点已逐渐被人们所认识，尤其

停药后消化道溃疡的复发率甚高，有人报道，在停药后3个月内复发达45~70%，一年内复发达74~90%。近年来国内外有关西米替丁在用药过程中出现的个体不良反应报道屡见不鲜。根据Freston等人总结在9907例采用西米替丁治疗的病人中，常见的不良反应发生率如下表。