

## 参考文献

- [1] YAGCI A, VELI I, UYSAL T, et al. Dehiscence and fenestration in skeletal Class I, II, and III malocclusions assessed with cone-beam computed tomography[J]. Angle Orthod, 2012, 82(1): 67-74.
- [2] KUC A E, KOTULA J, NAHAJOWSKI M, et al. Methods of anterior torque control during retraction: a systematic review[J]. DIAGNOSTICS, 2022, 12(7): 1611.
- [3] CARUSO S, NOTA A, EHSANI S, et al. Impact of molar teeth distalization with clear aligners on occlusal vertical dimension: a retrospective study[J]. BMC Oral Health, 2019, 19(1): 182.
- [4] 陈扬熙. 口腔正畸学: 基础, 技术与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 68.
- [5] CUMPSTON M, LI T J, PAGE M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the cochrane handbook for systematic reviews of Interventions[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 10: ED000142.
- [6] KRAVITZ N D, KUSNOTO B, AGRAN B, et al. Influence of attachments and interproximal reduction on the accuracy of canine rotation with Invisalign. A prospective clinical study[J]. Angle Orthod, 2008, 78(4): 682-687.
- [7] HONG Y Y, ZHOU M Q, CAI C Y, et al. Efficacy of upper-incisor torque control with clear aligners: a retrospective study using cone-beam computed tomography[J]. Clin Oral Investig, 2023, 27(7): 3863-3873.
- [8] YAOSAN C, MOHAMED A M, JINBO W, et al. Risk factors of composite attachment loss in orthodontic patients during orthodontic clear aligner therapy: a prospective study[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 6620377.
- [9] MASPERO C, GAFFURI F, CASTRO I O, et al. Correlation between dental vestibular-palatal inclination and alveolar bone remodeling after orthodontic treatment: a CBCT analysis[J]. Materials(Basel), 2019, 12(24): 4225.
- [10] CHEN J P, WEN J, HUANG L, et al. Comparisons of maxillary incisor retraction effects for patients with first premolar extractions between Damon Q and Invisalign®: A retrospective study[J]. Medicine (Madr), 2022, 101(40): e30919.
- [11] LIU L, SONG Q X, ZHOU J, et al. The effects of aligner overtreatment on torque control and intrusion of incisors for anterior retraction with clear aligners: a finite-element study[J]. Am J Orthodont Dentofac Orthoped, 2022, 162(1): 33-41.
- [12] GAO L X, WICHELHAUS A. Forces and moments delivered by the PET-G aligner to a maxillary central incisor for palatal tipping and intrusion[J]. Angle Orthod, 2017, 87(4): 534-541.
- [13] CHENG Y X, GAO J, FANG S S, et al. Torque movement of the upper anterior teeth using a clear aligner in cases of extraction: a finite element study[J]. Prog Orthod, 2022, 23(1): 26.

(收稿日期: 2024-04-26 修回日期: 2024-09-23)

## • 案例分析 •

## 抗新冠病毒创新药先诺特韦/利托那韦致紫视、休克 1 例

姜 珊, 徐 静, 丁晓晓, 赵 玲, 路 瑶

(北京王府中西医结合医院药剂科, 北京 102209)

**【摘要】** 2024 年 2 月 29 日该院收治 1 例确诊新型冠状病毒(新冠)病毒感染患者, 通过对其治疗经过和合并用药进行分析, 探讨了患者治疗期间发生视物呈紫色(紫视)、休克与用药的关联性。考虑以上症状很可能为先诺特韦/利托那韦片导致的药品不良反应及与降压药的相互作用。通过报道抗新冠病毒创新药先诺特韦/利托那韦片可致新冠病毒感染患者出现紫视、休克等, 为临床用药提供参考依据。

**【关键词】** 先诺特韦/利托那韦; 紫视; 休克; 新型冠状病毒感染; 病例报告

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.01.064

**中图分类号:** R978.7; R511

**文章编号:** 1009-5519(2025)01-0282-04

**文献标识码:** B

先诺特韦/利托那韦片为国家药品监督管理局批准的国产首款靶向 3C 样蛋白酶的抗新型冠状病毒(新冠)病毒创新药, 可有效缩短轻中度成年新冠病毒感染患者病程, 快速、大幅度降低病毒载量<sup>[1]</sup>。现将本院收治的应用先诺特韦/利托那韦片后出现休克、紫视 1 例新冠病毒感染患者报道如下, 以期临床合理用药

提供参考依据。

## 1 临床资料

患者, 男, 65 岁。既往高血压病史 15 年, 最高血压不详, 平素口服氯沙坦钾氢氯噻嗪片 1/2 片, 盐酸贝尼地平片 1 片(厂家、规格不详), 血压控制在 110~120/70~80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 已接种

了 3 针新冠病毒疫苗(厂家不详)。2024 年 2 月 28 日晚因发热(体温 37.4 °C)自测新冠病毒抗原阳性,在外院就诊,复测抗原阳性,给予先诺特韦/利托那韦片(商品名:先诺欣,先声药业,生产批号:CP6231105A,规格:先诺特韦片 0.75 g/利托那韦片 0.1 g)治疗,当天未服药。2024 年 2 月 29 日 8:30 服用先诺特韦/利托那韦片,10:00 服用平素所用的降压药物。12:00 逐渐出现头晕、无力、颈部酸痛、视物不清等,视物呈紫色(紫视),中午未进食,饮水约 200 mL。午睡醒后约 16:00 出现晕厥,约 2 min 神志转清,自测血压 76/38 mm Hg,头晕,为缓解头晕进食蛋糕、糖果。为求进一步诊治遂入本院急诊就诊,就诊过程中约 17:00 呕吐褐色胃内容物 1 次(约 200 mL),以低血压状态,感染性休克? 过敏性休克? 失血性休克? 新冠病毒感染收入院。入院查体:体温 38.2 °C,心率 60 次/分,呼吸 20 次/分,血压 99/46 mm Hg。神志清晰,自主体位,正常面容,表情安静,查体合作。听诊双肺呼吸音粗,呼气音无延长,双肺未闻及啰音。心前区无隆起,剑突下未见心尖搏动,范围正常。心界正常,心率 60 次/分,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。双下肢无水肿。2024 年 2 月 29 日临床检验:中性粒细胞百分比 85.40%,嗜酸性粒细胞百分比 0.20%,淋巴细胞绝对数  $0.66 \times 10^9 L^{-1}$ ,单核细胞绝对数  $1.22 \times 10^9 L^{-1}$ ,中性粒细胞绝对数  $11.44 \times 10^9 L^{-1}$ ,血红蛋白 126 g/L,血小板计数  $194 \times 10^9 L^{-1}$ 。床旁心脏彩色多普勒超声:腹主动脉多发斑块形成。入院诊断:过敏性休克? 感染性休克? 出血性休克? 急性上消化道出血? 新冠病毒感染,高血压,头晕,低血压状态。入院后给予心电监护、吸氧、补液,停用抗病毒药和降压药,给予参麦注射液、盐酸多巴胺注射液维持血压,同时,给予头孢曲松、抑酸药等。2024 年 3 月 1 日患者神清,精神差,纳差,睡眠差,小便量少。体温 36 °C,心率 66 次/分,呼吸 20 次/分,血压 99/50 mm Hg,肌酐 183.4  $\mu\text{mol/L}$ ,尿素氮 11.25  $\mu\text{mol/L}$ ,血红蛋白 126 g/L,头晕好转,视物不清及紫视较前减轻。2024 年 3 月 2 日患者神清,精神可,饮食可,夜间间断睡眠,二便可。体温 36 °C,心率 66

次/分,呼吸 20 次/分,血压 90/50 mm Hg,肌酐 90.1  $\mu\text{mol/L}$ ,尿素氮 8.79  $\mu\text{mol/L}$ ,血红蛋白 130 g/L。2024 年 3 月 3 日患者神清,精神可,饮食可,睡眠可,小便可。体温 36 °C,心率 57 次/分,呼吸 18 次/分,血压 124/75 mm Hg,血红蛋白 127 g/L。2024 年 3 月 5 日患者神清,精神可,饮食可,睡眠可,小便可。体温 36.4 °C,心率 82 次/分,呼吸 20 次/分,血压 134/75 mm Hg,肌酐 74.5  $\mu\text{mol/L}$ ,尿素氮 6.73  $\mu\text{mol/L}$ ,血红蛋白 133 g/L。2024 年 3 月 7 日患者病情平稳,出院。出院诊断:休克,新冠病毒感染,高血压,头晕,低血压状态。

## 2 讨 论

### 2.1 紫视

先声药业生产的先诺特韦/利托那韦片于 2023 年初获批上市,成为我国自主研发、具备自主知识产权的首款以 3C 样蛋白酶为靶点的抗新冠病毒口服创新药,为我国治疗新冠病毒感染提供了一个新的用药选择<sup>[1]</sup>。先诺特韦是一种新冠病毒主要蛋白酶——Mpro,也称为 3C 样蛋白酶的拟肽类抑制剂,抑制新冠病毒 Mpro 可使其无法加工多蛋白前体,从而阻止病毒复制。利托那韦对新冠病毒 Mpro 没有活性,起着药动学增强剂的作用,通过抑制细胞色素 P450(CYP)3A4 介导的先诺特韦的代谢,从而升高先诺特韦的血药浓度<sup>[2]</sup>。根据我国《药品不良反应报告和监测工作手册》因果关系评价标准评价先诺特韦/利托那韦片与患者紫视的关联性。见表 1<sup>[2]</sup>。依据先诺特韦/利托那韦片说明书,该药物重复给药毒性研究发现,主要的靶器官为肝脏、视网膜、甲状腺和肾脏。在利托那韦的所有啮齿类动物研究中均可见视网膜色素上皮增生和视网膜变性,超微结构证据显示,这些视网膜病变可能继发于磷脂沉积症,但目前尚无临床报告。本例患者在服用先诺特韦/利托那韦片后逐渐出现视物不清,紫视,与低血压引起的黑蒙不同,不能以合并用药、病情进展等影响来解释。停药后 1 d 患者视物不清及紫视较前减轻,出院时恢复正常。患者停用可疑药品后未再次使用。根据国家药品不良反应中心的判定标准<sup>[3]</sup>,分析本例患者的紫视与先诺特韦/利托那韦片的关联性评价为“很可能”。

表 1 药物不良反应关联性评价

编号	指标	结果
1	用药与不良反应/事件的出现有无合理的时间关系	肯定
2	不良反应是否符合该药已知的不良反应类型	肯定
3	停药或减量后不良反应是否消失或减轻	肯定
4	再次使用可疑药品是否再次出现同样不良反应/事件	不确定
5	不良反应/事件是否可用并用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释	否定

**2.2 休克** 休克是由多种不同致病因素导致有效循环血容量急剧减少,组织细胞灌注严重不足,导致各重要生命器官和细胞功能代谢障碍及结构损害为主的综合征,表现为头晕、乏力、神志改变、心率增快、脉压减少、呼吸次数增多等,如收缩压低于 90 mm Hg 或原有高血压史者收缩压较基础血压下降 40 mm Hg 以上可以明确为休克<sup>[4]</sup>。本例患者入院时肌酐和尿素氮水平有一过性增高,诊治过程中呕吐 1 次,分析是由于有效循环血容量减少导致肾脏和胃肠道出现灌注不足的表现,在停用抗病毒药和降压药并对症治疗后患者血压、肾功能水平逐渐恢复正常,未再出现胃肠道不适,休克诊断明确。消化道出血会引起的循环血量丢失而导致有效循环血量与心输出量减少、组织器官灌注不足、细胞代谢紊乱和功能受损。本例患者入院诊治过程中呕吐褐色胃内容物 1 次(约 200 mL),但在院治疗期间血红蛋白水平接近正常范围,较为平稳,未再次呕吐褐色胃内容物,可排除消化道出血引起的血容量性休克。过敏性休克是机体发生过敏反应而产生的休克,发病急,患者可出现荨麻疹、喘息、喉头水肿、循环衰竭等危及生命的表现,药物是过敏性休克的主要原因。据统计,50%的过敏性休克发生于 5 min 之内,40%发生于 20 min 之内,10%发生于 30 min 之内,发生越早症状越重<sup>[4]</sup>。本例患者既往有高血压史,平素口服氯沙坦钾氢氯噻嗪片、盐酸贝尼地平片未发生过敏反应,在服用先诺特韦/利托那韦片至少 4 h 后才出现不适症状,不符合过敏性休克的时序特征。利托那韦是一种针对人类免疫缺陷病毒的天冬氨酸蛋白酶抑制剂,对新冠病毒没有活性,最初被批准用于治疗艾滋病病毒,但由于耐受性差而停止作为治疗剂使用<sup>[5]</sup>。然而作为一种强效的 CYP3A4 抑制剂,低剂量利托那韦可起着药动学增强剂的作用,通过抑制 CYP3A4 介导的先诺特韦的代谢,显著增加先诺特韦的血药浓度<sup>[2]</sup>,二者协同作用发挥疗效。利托那韦和 CYP3A4 依赖性药物之间的相互作用会导致后一种药物的药时曲线下面积增加<sup>[6]</sup>。一项研究建立了硝苯地平 3 种剂型(包括速释、缓释和控释)的基于生理学的药动学/药效学模型,结果显示,利托那韦对 CYP3A4 的抑制作用使硝苯地平稳态  $C_{max}$  增加 17.92~48.85 倍,药时曲线下面积增加 63.30~84.01 倍,舒张压降低 40 mm Hg 以上。利托那韦的抑制作用可使肠道和肝脏中 97% 以上的 CYP3A4 失活,显著影响硝苯地平的药代动力学和降压效果,二者联合使用可能导致严重低血压<sup>[7]</sup>。本例患者为新冠病毒感染合并高血压,平素所用降压药物中的贝尼地平与硝苯地平同为钙通道拮抗剂,主要由 CYP3A4 代谢,与利托那韦合用后血药

浓度增加,可导致严重低血压<sup>[8]</sup>,同时,不排除患者因新冠病毒感染后发热、出汗,进食、饮水量少也会使低血压加剧。利托那韦的半衰期为(6.149±2.241)h,理论上停药后经 5 个半衰期,即约 48 h 后利托那韦基本代谢排出,可考虑恢复服用奈玛特韦/利托那韦片前的用药方案<sup>[9]</sup>。但利托那韦不可逆地抑制 CYP3A4,导致酶丧失活性,停止抗病毒治疗后 CYP3A4 抑制作用仍会持续,需重新合成 CYP3A4 恢复基线代谢活性,因此,对 CYP3A4 的抑制需几天才能逆转<sup>[5]</sup>;其取决于 CYP3A4 的生成速率,而不是利托那韦的半衰期。一项研究通过验证的建模方法探索了停止利托那韦治疗后肝脏和肠道 CYP3A4 抑制的持续时间,并建议所有住院的新冠病毒感染患者在停用利托那韦后第 5 天可安全地给予标准剂量的联合用药<sup>[10]</sup>。在常用的降压药中血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、利尿剂、除比索洛尔以外的  $\beta$  受体阻滞剂与利托那韦均无明显的相互作用<sup>[11]</sup>。

综上所述,先诺特韦/利托那韦片在新冠病毒感染疫情防控期间作为新药附条件审批紧急上市用于治疗新冠病毒感染,药品上市时间较短,医生对药物相互作用缺乏足够了解<sup>[8]</sup>。老年患者常合并慢性疾病,在使用先诺特韦/利托那韦片抗病毒治疗期间联合用药存在一定的安全隐患。先诺特韦/利托那韦片与由 CYP3A4 代谢的药物同时使用时要密切关注药物的相互作用,有条件的情况下监测血药浓度,及时减量或更换药物,以达到合理用药的目的<sup>[6,9]</sup>。

为更好地关注患者的病情、避免不良反应的风险,临床药师应充分了解药物,优化用药方案,进行用药监护,协助配合医生更好地使用和选择药物<sup>[6]</sup>。医生和药师应主动了解先诺特韦/利托那韦片治疗新冠病毒感染的新进展,同时,在临床应用中积极评估伴基础疾病的新冠病毒感染患者先诺特韦/利托那韦片治疗的风险与获益,并适当调整药物治疗策略<sup>[12-13]</sup>。

## 参考文献

- [1] 陆磊,吴琪,王峰.先诺欣®——国产首款靶向 3C 样蛋白酶的抗新冠病毒创新药[J].药学进展,2023,47(7):484-488.
- [2] 董中华,张晓,吕慧,等.奈玛特韦/利托那韦联用甲泼尼龙致严重高甘油三酯血症 1 例[J].中国医院药学杂志,2024,44(3):362-364.
- [3] 杨华,魏晶,王嘉亿,等.药品不良反应/事件报告评价方法研究[J].中国药物警戒,2009,6(10):581-584.
- [4] 林果为,王吉耀,葛均波.实用内科学[M].15 版.北京:人民卫生出版社,2017:1394-1416.
- [5] MARZOLINI C, KURITZKES D R, MARRA F, et al.



- Recommendations for the management of drug-drug interactions between the COVID-19 antiviral nirmatrelvir/ritonavir(paxlovid) and comedications[J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 112(6):1191-1200.
- [6] 徐晶晶, 顾圣莹, 范国荣, 等. 奈玛特韦/利托那韦与阿托伐他汀合用致肌酸激酶和转氨酶升高 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(13):1532-1534.
- [7] NIU W J, LI S Z, JIN S S, et al. Investigating the interaction between nifedipine- and ritonavir-containing antiviral regimens: A physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(7):2790-2806.
- [8] 郭春连, 李富雄, 蔡伟明, 等. 含奈玛特韦片/利托那韦片联用医嘱的潜在药物相互作用分析[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(11):995-999.
- [9] 陈广斌, 卢洪洲. 老年新型冠状病毒感染患者的合理用药建议[J]. 上海医药, 2023, 44(15):17-22.
- [10] STADER F, KHOO S, STOECKLE M, et al. Stopping lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients: duration of the drug interacting effect [J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(10):3084-3086.
- [11] LEMAITRE F, GRÉGOIRE M, MONCHA-UD C, et al. Management of drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients treated for Covid-19: Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT)[J]. Therapie, 2022, 77(5):509-521.
- [12] 苏昊凡, 战寒秋. 基于 FAERS 数据库的奈玛特韦/利托那韦片不良事件信号挖掘与分析[J]. 实用药物与临床, 2024, 27(1):10-16.
- [13] 吴庆荣, 王元春, 陈艳婷, 等. 临床药师参与 2 例新型冠状病毒肺炎患者临床治疗的药学监护及其体会[J]. 抗感染药学, 2020, 17(7):1080-1084.

(收稿日期:2024-04-29 修回日期:2024-09-29)

## • 案例分析 •

# 阑尾低级别黏液性肿瘤 1 例及文献回顾

刘燕<sup>1</sup>, 何馨<sup>1</sup>, 石若飞<sup>1</sup>, 张旭<sup>1</sup>, 杨芳<sup>2△</sup>

(1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550000; 2. 贵州中医药大学第二附属医院普外科, 贵州 贵阳 550000)

**[摘要]** 阑尾黏液性肿瘤因其不典型的临床表现和影像学特征而极易被作为炎症处理, 延误病情, 使得术前诊断困难。该文就 1 例阑尾低级别黏液性肿瘤进行病例报道, 并结合有关文献回顾, 加强对疾病的认识并探讨其诊治策略。

**[关键词]** 阑尾; 低级别; 黏液性肿瘤; 文献回顾; 病例报告

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2025.01.065

**中图法分类号:**R4

**文章编号:**1009-5519(2025)01-0285-04

**文献标识码:**B

临床上, 急腹症尤其是急性阑尾炎比较常见, 但是阑尾原发性肿瘤却比较罕见, 约占胃肠道肿瘤的 1%, 其中手术切除的急性阑尾炎标本中, 被诊断为黏液性肿瘤的占 0.2%~0.3%, 阑尾黏液性肿瘤因其不典型的临床表现和影像学特征而极易被作为炎症处理, 延误病情, 使得术前诊断困难, 因此了解该疾病特征对治疗至关重要。本文就本院 1 例阑尾低级别黏液性肿瘤(LAMN)进行病例报道, 并结合有关文献回顾, 加强对疾病的认识并探讨其诊治策略。

## 1 临床资料

患者, 男, 69 岁, 因“腹痛伴发热 6<sup>+</sup>h”入院。6 h 前出现右下腹持续性刺痛, 平卧、站立、蜷缩时减轻, 伴发热(具体体温不详), 就诊于本院发热门诊, 腹部 CT 示阑尾增大、增粗, 其内见积液及积气改变, 壁增厚, 周围见斑片状及条状渗出改变, 局部淋巴液增多。考虑急性化脓性阑尾炎并局限性腹膜炎、升结肠憩室。既往史、家族史均无特殊。查体: 体温 37.0℃,

脉搏 87 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 153/95 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 右下腹压痛, 反跳痛, 轻度肌紧张, 余无特殊。实验室检查示: 白细胞计数  $12.12 \times 10^9 L^{-1}$ , 中性粒细胞绝对值  $8.79 \times 10^9 L^{-1}$ , 尿酸 502  $\mu\text{mol/L}$ , 钾 3.33 mmol/L, 全程 C 反应蛋白 84.75 mg/L。凝血常规、D-二聚体、红细胞沉降率未见明显异常。初步诊断为急性化脓性阑尾炎并局限性腹膜炎; 入院 1 d 后, 排除相关禁忌证, 在全身麻醉下行腹腔镜检查中转开腹阑尾切除术、部分盲肠切除术、肠粘连松解术, 术中探查回盲部肠管充血肿胀并与大网膜粘连, 松解粘连肠管, 见右下腹及盆腔脓液聚积, 予留取少量脓液送细菌培养, 吸引器吸尽探查找到阑尾, 阑尾肿胀明显, 长约 10 cm, 直径约 7 cm, 切面光滑, 组织结构欠清晰, 与肠壁粘连, 考虑阑尾肿胀明显, 根部与盲肠无明显间隙, 故中转开腹。术中腹腔镜下再次定位后, 寻找阑尾根部, 将阑尾连同部分盲肠切除, 并从右中腹做一切口引出腹外固定引流。

△ 通信作者, E-mail: 2267854716@qq.com。