

# 一起伯氨喹啉药物性溶血反应的调查报告

贵州省罗甸县卫生防疫站 陈祖府 吴光财

我县某一布依族村寨于1982年4月17日,在进行全民疟疾春季抗复发治疗(春抗)中发生了一起伯氨喹啉药物性溶血反应。576人服药,溶血反应81人,反应率14.06%。经流行病学调查和实验室检验,查明系由于体内红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)遗传性缺陷所致。

## 溶血情况

一、药品来源及服药量:伯氨喹啉系西南制药厂出品,批号770902,使用时药品无变质。服药剂量系按贵州省制定的春抗方案(即成人伯氨喹啉112.5毫克,5日分服,乙胺嘧啶100毫克,2日分服)进行全民服药。

## 二、溶血特征

1.溶血强度:576人服药,于服药后1~5天,有81人相继发生了不同程度的溶血反应,其中17例危重者住院救治。五天溶血反应率依次为1.38、2.08、3.65、5.04和1.91%,总反应率14.06%。邻近未服药村寨无类似病例发生。

2.性别、年龄分布:发生溶血的81例中,男性62例,女性19例,溶血反应率分别为19.87%(62/312)和7.20%(19/264),男女间有非常显著差异( $\chi^2=19.01$   $P<0.01$ )。年龄最小者1岁,最大68岁,各年龄组之间无显著差别。

3.近亲婚配溶血发生率:有8户父母系近亲婚配,其子女35人溶血29人,发生率为82.86%,占总反应人数的35.8%。其中一户有5人溶血者3户,4人溶血者2户,2人溶血者3户。

4.临床特点:以发热、寒战、头昏、腰

痛、皮肤巩膜发黄、尿色深黄为主要症状,少数恶心、呕吐、腹痛。一般经及时停药和对症处理后缓解。有17例出现全身黄疸、肝脾肿大、肝区压痛、尿呈酱油色,经住院输液、输血、维生素、激素等药物治疗后痊愈出院。

## 实验室检查

一、一般检查 81例溶血者中68例检验结果:红细胞数在145~320万/ $\text{mm}^3$ 之间,血红蛋白4~9克%,网织细胞3.8~13%,胆红素阴性,尿胆元均为阳性。以上提示急性溶血性贫血征象。

二、红细胞G6PD活性测定 分反应组和对照组。反应组81人(本次溶血病例),对照组238人(该寨同时服药未发生溶血反应者),采用杜传书等<sup>[1]</sup>报道的四氮唑蓝纸片法定性。于受检对象末梢采血1滴浸渍于滤纸上,冷藏保存。24小时内进行G6PD活性测定。对阳性和疑为阳性者,再重新采血1滴(0.05毫升)用G6PD四氮唑蓝定量法<sup>[2]</sup>定量。结果反应组5<sup>4</sup>人为显著缺乏(男50人、女4人),中间值21人(男12人、女9人),6人(女性)正常。对照组除有5人女性为中间值外,余G6PD活性均正常。

另对其中的7例溶血患者的家庭成员作了G6PD活性测定(分布于2户,父母系近亲婚配),一户父正常,母为中间值(不溶血),其儿子2人显著缺乏(溶血),1人正常,女儿2人均正常。另一户父为显著缺乏(溶血),母为中间值,儿子4人显著缺乏(溶血),1人正常,女儿1人为中间值。上述两户其祖父母、外祖父母均已故未能追踪调查。



### 讨 论

一、本起溶血病例均为服药后发生，说明系由药物引起。乙胺嘧啶按常规服药反应轻微，不会引起溶血。根据该起反应的临床表现和一般实验室检查以及伯氨喹啉可引起溶血之特性，可支持急性伯氨喹啉药物性溶血反应的诊断。服药对象服药前均体健，药品无变质现象，且同一药品在其他村寨服药除个别者外均未发生类似成批溶血情况，可除外因药品剂量、质量以及人为的差异引起。

二、伯氨喹啉药物性溶血的病因为遗传性红细胞中葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏<sup>[3]</sup>，导致还原型辅酶Ⅱ(NADPH)和谷胱甘肽(GSH)生成减少，而后者使红细胞膜失去有效的保护而易于溶解。本起溶血病例经G6PD活性测定，除6名女性为正常外，75例均系缺乏。而对照组除5名女性为中间值外，余均正常。可认为，其病因系G6PD缺乏所致。

三、红细胞G6PD缺乏已证明是一种X伴性不完全显性遗传性状<sup>[4]</sup>，具有不同表现度。近亲婚配有增加相同致病基因形成纯合子的机会。本次溶血病例男性明显多于女性。对照组5名女性为中间值，可能这种水平的酶活性足以防止伯氨喹啉引起溶血之故。父母为近亲婚配者，溶血发生率均较高，其中有一户父母系姑表婚配，其儿子4人溶血。上述结果均与G6PD的遗传特点相吻合。

四、本次溶血有6例(女性)G6PD活性正常，因未作红细胞低渗处理，是否为溶血后新生红细胞增多的干扰抑或除G6PD缺乏为其溶血原因外还有其他因素参与？有待进一步研

究。

### 摘 要

本文报告了罗甸县某一布依族村庄1982年4月发生的一起伯氨喹啉药物性溶血反应的调查结果。576人服药，81人发生溶血，反应率14.06%，其中男性反应率(19.87%)明显高于女性(7.20%)，而有近亲婚配家族的35人溶血29人，溶血发生率高达82.86%。81例溶血患者中75例红细胞G6PD有不同程度的缺乏，其溶血特征与之遗传特点相吻合，而未溶血者G6PD活性基本正常，表明该起溶血反应系由于体内遗传性红细胞G6PD缺陷所致。

### ABSTRACT

A study of the haemolytic reaction due to primaquine in a Buyi nationality village of Luodian county, Guizhou province in April 1982 was reported.

It was found that 81 out of 576 persons developed haemolytic reaction after their administration of the medicine. The rate of such reaction was 14.06% and was significantly higher in male(19.87%) than female(7.20%). 29 patients who developed such a haemolytic manifestation were found to be of kinship marriage among 35 cases investigated with a rate of 82.86%.

G6PD of erythrocyte was found to be of causative factor probably owing to the fact that 75 out of 81 haemolytic patients were found to be running low of G6PD. Therefore, the haemolytic occurrence fits well with the genetic feature. Meanwhile the activity of G6PD is normal among those nonhaemolytic people.

This suggests that the cause of the haemolytic reaction by primaquine may be due to the genetic deficiency of G6PD synthesized in erythrocyte.

### 参 考 文 献

1. 杜传书、芮林：新医学，12(4)：186，1981
2. 杜传书、芮林：中华血液学杂志，2(3)：188，1981
3. 上海寄生虫病研究所疟疾研究室：实用疟疾学，155页，人民卫生出版社，北京 1978
4. 杜传书等：遗传，4(2)：11，1982

(本项试验得到中山医学院的大力支持，并承蒙杜传书教授，许延康老师指导，特此致谢)

### 出 售 存 刊

本部尚有部分存刊出售，即1985年1~6期。单位购买0.05元一册，开发票；个人购买0.2元一册，为简化手续，不开发票。一律从邮局汇款：北京市昌平区沙河镇(57局)流字五号，中华流行病学杂志编辑部收。汇款后请发一信说明所购期号及册数，收件地址和收件人。