

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.09.023

病例报告

服用何首乌及饮酒致肝损害 1 例报告及相关因素分析

任伟芳, 王洁*, 方忠宏, 刘玉娟

(复旦大学附属金山医院, 上海市金山区龙航路 1508 号, 201508)

摘要 36 岁男性, 因脱发每日自行煎服制何首乌 15 g, 服用第 23 天时又饮黄酒 500 ml, 饮酒次日发现皮肤黄染, 仍继续服制何首乌 7 天后因“皮肤黄染 1 周”入院。入院前查总胆红素、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转氨酶均较正常范围显著升高。临床诊断为肝功能异常, 药物性肝损害可能。《中华人民共和国药典 2015 年版一部》中制何首乌的每日用量规定为 6~12 g, 结合患者发病情况进行分析, 认为该患者为超剂量长时间用药加饮酒共同作用致肝损害。提示今后在报告药源性损害时, 应详尽调查、具体分析, 说明相关因素, 避免得出以偏概全的结论。

关键词 何首乌; 酒精; 药物性肝损害; 中药

近年来, 中药的肝肾损害引起广泛关注。我们在临床中发现 1 例与何首乌有关的肝损害病例, 现对该案例进行报告与分析, 为客观评价何首乌肝损害提供资料。

1 病例资料

患者, 男, 36 岁, 因皮肤黄染 1 周于 2014 年 12 月 9 日入院。刻下: 患者神志清, 纳差, 夜眠欠佳, 尿色加深, 大便正常。皮肤黏膜明显黄染, 无瘀点瘀斑, 未见肝掌、蜘蛛痣。颌下、颈部、锁骨上下、腋下及腹股沟未扪及明显肿大淋巴结。双眼睑结膜无苍白, 巩膜明显黄染。肝脾肋下未触及, 肝区叩痛阴性, 余查体未见明显异常。患者入院前 30 天开始, 因脱发每天煎服 15 g 制何首乌 (上海德大堂国药有限公司, 批号 14072203)。入院 7 天前因饮用黄酒约 500 ml, 次日发现皮肤黄染, 伴有腹胀、纳差、恶心不适, 自服多潘立酮片症状无改善, 进食后呕吐, 伴有尿黄, 症状持续并加重。仍每日煎服制何首乌 15 g 直至入院。2014 年 12 月 8 日血生化示: 总胆红素 (TBil) 198.2 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 (DBil) 159.5 $\mu\text{mol/L}$, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 2109 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 1222 U/L, 碱性磷酸酶 (ALP) 162 U/L, 谷氨酰转氨酶 (GGT) 265 U/L。

乙型肝炎表面抗原 (HbsAg) 阴性, 乙型肝炎表面抗体 (HbsAb) 阳性, 乙型肝炎 E 抗原 (HbeAg) 阴性, 乙型肝炎 E 抗体 (HbeAb) 阴性, 乙型肝炎核心抗体 (HbcAb) 阴性, 乙型肝炎核心抗体免疫球蛋白 M (HBcAb-IgM) 阴性, 丙型肝炎抗体阴性, 抗 Sm 抗体等阴性。患者既往无高血压病、糖尿病病史, 无肝脏疾病史, 无其他用药史, 无外伤、手术史, 无传染病。少量吸烟, 无饮酒嗜好。

入院后血常规、凝血功能、肾功能检查结果无异常, 肝功能异常 (详见表 1)。结合患者入院前口服制何首乌 15 g/天共 30 天, 且无肝脏疾病史, 临床诊断为: 肝功能异常, 药物性肝损害可能。嘱停用制何首乌; 予注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸 (浙江海正药业, 批号 6140310) 每次 0.5 g 静脉注射, 每日 2 次; 予谷胱甘肽片 (重庆药友制药, 批号 14040070) 口服, 每次 0.2 g, 每日 3 次。患者生化指标逐渐好转, 恶心呕吐及皮肤、黏膜、巩膜黄染好转。入院 17 天后, 患者无腹痛、腹胀, 无恶心、纳差, 皮肤、黏膜、巩膜无黄染, 肝功能指标趋于正常, 出院。出院带药: 谷胱甘肽片 (厂家及用法同上), 甘草酸二胺肠溶胶囊 (正大天晴药业, 批号 140929102), 每次 2 粒, 每日 3 次。

2 讨论

本例患者因脱发每天煎服制何首乌 15 g, 于第 23 天饮 500 ml 黄酒后, 出现肝功能异常。患者在

* 通讯作者: 390554692@qq.com

表 1 患者生化指标检查结果

住院日	总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	直接胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	血胆汁酸 ($\mu\text{mol/L}$)	丙氨酸氨基 转移酶 (U/L)	天冬氨酸氨基 转移酶 (U/L)	碱性磷酸酶 (U/L)	谷氨酰转氨酶 (U/L)	丙氨酸氨基转移酶/ 碱性磷酸酶
1	238.8	202.5	433.4	1713	764	124	215	13.8
3	270.7	211.1	439.6	866	230	124	202	7.0
5	239.8	189.0	411.0	514	168	138	216	3.7
7	221.3	173.8	383.0	333	151	132	202	2.5
11	139.8	107.0	209.7	200	129	132	187	1.5
17	71.1	53.9	26.9	99	48	100	124	1.0
参考值	4~24	0~10	0~10	10~60	8~40	40~129	11~50	

未饮酒前无不适或异常,且无肝脏疾病史,而停用制何首乌、禁酒及予辅助治疗后,病情转归良好,经反复询问患者的用药史等,未发现其他异常,故认为是制何首乌与黄酒引起了肝功能损害,从病史发展情况分析,黄酒可能是肝功能异常的诱因。《中华人民共和国药典 2015 年版一部》规定生何首乌每日剂量为 3~6g,制何首乌每日剂量为 6~12g^[1]。该患者每日服用制何首乌 15g 且持续 30 天,为超剂量长时间用药。患者平时不饮酒,但是在持续服用制何首乌第 23 天时又饮用黄酒 500ml,且继用制何首乌 7 天,此时发现的肝功能指标严重异常是由超剂量的不合理用药与饮酒共同作用而造成的。乙醇是酶诱导剂,与药物有复杂的相互作用^[2],可与药物一起在肝脏产生不稳定的中间代谢产物,而导致肝损害^[3]。此外,乙醇还能在肝内代谢生成乙醛,引发双硫化反应,对肝脏产生毒性^[4]。因此,由于合并用药或其他相关因素(酒、保健品等)造成的或可能引发的相关性损害,需结合各种因素综合分析,不能简单、草率地视为中药引起的肝损害,否则易得出误导性结论。

何首乌是传统中药,可以养血益肝,固精益肾,健筋骨,乌髭发,为滋补良药。近年来何首乌等中药引起肝毒性受到关注,认为其引起的肝毒性可从轻度的转氨酶升高到肝功能衰竭,甚至需要肝移植或导致死亡^[5];何首乌的相关药品种类有生何首乌、制何首乌及复方中药组成的首乌片,动物试验研究表明制何首乌引起肝损害少于其他两种^[6]。炮制后的何首乌的 2,3,4,5-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷含量减少 55.8%,大黄素含量增加 34%,可能是其较生何首乌和首乌片引起的肝毒性较小的原因^[7]。有研究表明何首乌中含有的大黄素和大黄酸可损伤肝脏 L02 细胞,具有细胞毒性作用^[8]。还有研究^[9]表明,长期摄入何首乌,可致动物体液免疫增强,肝微粒体 CYP450 含量增加,肝细胞色素 P450E1 (CYP2E1) mRNA

表达受抑,CYP2E1 活性降低可导致有毒物质在体内不能及时清除,诱发肝损伤。

前期我们对药源性损害患者的用药调查发现,药源性疾病患者常有多种疾病,平均服药种类 > 5 种^[10],故认为药源性损害必然受多种疾病史与多种药物因素等的影响。本病例提示,今后在对药物的不良反应进行报告时,应对患者的病史、用药史、生活工作史、烟酒史以及药物的来源亲自核查,全面分析所有相关因素,而不是基于表面现象盲目判断,这样才能避免得出以偏概全的结论。

参考文献

- [1] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典 2015 年版一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 175-176.
- [2] 梁萃. 酒精与药物的相互作用 [J]. 食品与药品, 2005, 7 (5a): 71-72.
- [3] GOLDMAN L, SCHAFER A. Goldman-cecil medicine [M]. 25th edition. Philadelphia: Elsevier Inc, 2016: 1007, 1019-1021.
- [4] RUSYN I, BATALLER R. Alcohol and toxicity [J]. J Hepatol, 2013, 59(2): 387-388.
- [5] Jung KA, Min HJ, YOO SS, et al. Drug-induced liver injury: twenty five cases of acute hepatitis following ingestion of Polygonum multiflorum Thunb [J]. Gut Liver, 2011, 5 (4): 493-499.
- [6] WU X, CHEN X, HUANG Q, et al. Toxicity of raw and processed roots of Polygonum multiflorum [J]. Fitoterapia, 2012, 83(3): 469-475.
- [7] LI CL, MA J, ZHENG L, et al. Determination of emodin in L02 cells and cell culture media with liquid chromatography-mass spectrometry: Application to a cellular toxicokinetic study [J]. J Pharm Biomed Anal, 2012, 71(12): 71-78.
- [8] 卫培峰, 张敏, 焦晨莉, 等. 何首乌不同炮制品对大鼠肝脏 CYP2E1 基因 mRNA 表达的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(17): 1445-1448.
- [9] 曾宏辉, 方忠宏. 药源性疾病原因调查及与中药相关性研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 328-331.

(收稿日期: 2016-12-26; 修回日期: 2017-01-24)

编辑: 焦爽