

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.09.022

病例报告

1 例药源性肝损伤的病因药物鉴别报告

姜华侨¹, 王飞^{2*}, 吕小群¹, 刘玉娟¹, 方忠宏¹

1. 复旦大学附属金山医院, 上海市金山区龙航路 1508 号, 201508; 2. 复旦大学附属中山医院

摘要 总结报告 1 例药源性肝损伤的病因药物鉴别。提示由于临床用药复杂、品种繁多, 对于药源性肝损伤的报告, 尤其与中药相关者, 应首先厘清患者诊断与治疗用药经过, 然后依据临床表现、相关检查、用药目的、药理学知识及病情的异常变化与用药顺序的时间合理性, 对病因药物进行鉴别, 且及时停用病因药物是治疗的关键。

关键词 药源性肝损伤; 肝功能; 依巴斯汀; 左西替利嗪; 药物副作用

近年中药药源性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 的问题广受关注, 但是在中药 DILI 的相关报告中, 较少见到关于中药 DILI 病因的鉴别诊断。当前临床中常中药、西药联合使用, 中药 DILI 报告应该依据临床表现与用药时间的顺序, 对病因药物进行分析、鉴别。现报告药源性肝损伤 1 例, 以此说明报告中中药 DILI 病因药物鉴定的重要性。

1 病例资料

患者, 女, 30 岁, 2018 年 8 月 3 日初诊。主诉: 腹痛、乏力、纳差 4 天, 发现肝功能异常 1 天。自述 4 天前在口服药物 (详见表 1) 后出现中上腹胀痛, 与饮食无关, 伴恶心呕吐, 呕吐物为少量胃内容物, 无胸闷胸痛、头晕等不适, 无呕血黑便, 无腹泻, 无关节疼痛。胃纳、睡眠可, 神清, 大便秘结, 一周 2 次, 小便正常, 体重无明显变化。既往便秘 1 年, 无肝炎、结核等病史, 2018 年 5 月 25 日体检报告示肝功能正常。无手术外伤、输血史, 无药物、食物过敏史。2018 年 8 月 2 日生化报告示: 总胆红素 (TbIL) 45.6 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 (DBIL) 27.6 $\mu\text{mol/L}$, 总胆汁酸 (TBA) 209.8 $\mu\text{mol/L}$, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 1496 IU/L, 门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 1535 IU/L, 碱性磷酸酶 (ALP) 130 IU/L, γ -谷氨酰基转移酶 (GGT) 241 IU/L, 白蛋白 (Alb) 43 g/L, 前白蛋

白 (PA) 167 mg/L, 凝血酶原时间 13.20 s。诊断: 1) 药源性肝损伤可能; 2) 功能性便秘。治疗: 1) 低脂普通饮食。2) 兰索拉唑, 30 mg/次, 静脉滴注, 每日 2 次; 还原型谷胱甘肽, 1.8 g/次, 静脉滴注, 每日 3 次; 异甘草酸镁 200 mg/次, 静脉滴注, 每日 1 次; 腺苷蛋氨酸 1.0 g/次, 静脉滴注, 每日 1 次。住院后肝功能情况详见表 2。

8 月 4 日检验报告示乙型肝炎、丙型肝炎、人类免疫缺陷病毒 (HIV)、梅毒螺旋体阴性。药师在查房时, 详细查证了患者治疗用药史, 分析了患者的病因情况, 嘱其停用以前所服药物, 严禁使用解热镇痛药, 避免一切不必要药物的使用。8 月 6 日抗环瓜氨酸肽抗体 (抗 CCP)、抗线粒体抗体等免疫指标正常。8 月 9 日乏力、纳差好转, 无腹部不适。8 月 12 日生化指标及腹痛、乏力、纳差等症状较入院时明显好转, 示治疗有效, 予以出院。出院诊断: 1) 药物性肝炎; 2) 慢性非萎缩性胃炎; 3) 功能性便秘。医嘱: 注意休息, 清淡饮食, 避免肝毒性药物, 2 周后门诊复诊, 不适随诊。出院带药: 甘草酸二铵肠溶胶囊, 口服, 100 mg/次, 每日 3 次; 谷胱甘肽片, 口服, 0.4 g/次, 每日 3 次。患者出院后 3 个月电话随访, 复查肝功能正常。

2 讨论

2.1 DILI 的确立及其严重性判断

患者 2018 年 5 月 25 日的体检报告示肝功能正常, 提示肝酶等指标异常是近期出现的, 又有明确

* 通讯作者: msy011015@163.com, 13701959558

表 1 1 例药源性肝损伤患者住院前服用药物情况

起止时间	药物名称 (批准文号)	生产厂家 (批号)	用法用量	用药原因	来源
2018 年 7 月 11—24 日	依巴斯汀片	不详	10 mg/次,口服,每日 1 次	发稀疏,面部皮疹	医院
2018 年 7 月 11—14 日	活力源口服液	不详	20 ml/次,口服,每日 2 次	发稀疏,面部皮疹	医院
2018 年 7 月 11—17 日	二硫化硒洗剂	不详	外用,每周 2 次	发稀疏,面部皮疹	医院
2018 年 7 月 11—17 日	夫西地酸乳膏	不详	2 g/次,外用,每 2 日 1 次	面部皮疹	医院
2018 年 7 月 27—31 日	五维赖氨酸片 (国药准字 H22024347)	延边大学草仙药业有限 公司(180509)	12 片/次,口服,每日 3 次	脱发	个体 诊所
2018 年 7 月 27—31 日	荣发胶囊 (国药准字 B20020860)	陕西步长制药有限公司 (171002)	1.5 g/次,口服,每日 3 次	脱发	个体 诊所
2018 年 7 月 27—31 日	皮肤病血毒片 (国药准字 Z20080347)	陕西君碧莎制药有限公 司(20170305)	3 g/次,口服,每日 3 次	脱发	个体 诊所
2018 年 7 月 27、29 日	左西替利嗪 (国药准字 H20060333)	东瑞制药(批号不详)	5 mg/次,口服,每日 1 次	面部皮疹伴瘙痒	医院

注: 2018 年 7 月 11 日服用的药物原包装已丢弃, 故不能提供批准文号、生产厂家及批号

表 2 1 例药源性肝损伤患者住院后不同时间肝功能指标变化情况

住院时间	TbIL ($\mu\text{mol/L}$)	DBiL ($\mu\text{mol/L}$)	TBA ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	Alb (g/L)	PA (mg/L)	FIB (g/L)	INR	AT (%)	CHE (U/L)	Hb (g/L)
第 1 天	72.6	44.6	186.3	1335	1046	126	210	37	113	1.74	1.17	92	5405	129
第 4 天	75.0	43.8	175.8	768	368	120	191	38	101					128
第 6 天	64.2	33.6	164.0	508	233	123	186	42	101					
第 10 天	26.8	10.4	8.0	188	83	92	114	38	141					
参考值	5~21	0~3.4	0~10	7~40	13~35	35~135	7~45	35~52	200~400	2.38~ 4.98	0.77~ 1.25	75.6~ 113.4	4650~ 10440	115~ 150

注: TbIL, 总胆红素; DBiL, 直接胆红素; TBA, 总胆汁酸; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; ALP, 碱性磷酸酶; GGT, γ -谷氨酰基转移酶; Alb, 白蛋白; PA, 前白蛋白; INR, 国际标准化比值; FIB, 纤维蛋白原; AT, 抗凝血酶; CHE, 胆碱酯酶; Hb, 血红蛋白

的用药史, 无感染、溶血、酒精等因素存在, 入院时根据《药物性肝损伤诊治指南》^[1] 考虑为 DILI 可能性较大, 结合生化检查应为中-重度肝细胞性肝损伤。依据患者的临床表现及检验结果, 按 RUCAM 评分表^[2] 进行 DILI 评分, 得 8 分, 为很可能。8 月 2 日生化报告提示存在严重急性肝损伤。Alb、PA 皆由肝脏合成, PA 半衰期为 1.9 天, 比 Alb 半衰期 15~19 天短很多, Alb 值正常, PA 明显低于正常值, 且凝血酶原时间延长, 提示为近期发生的肝功能损害。研究^[3] 表明, 只有在 80% 以上的肝合成能力丧失后, 凝血酶原时间才会延长; DBiL 明显升高也反映了肝功能损害的严重性, 只有超过 50% 的肝脏排泄能力丧失, 血液中结合的胆红素水平才会升高。

2.2 DILI 病因药物的鉴别

患者住院后, 生化报告 ALT/ALP > 5, 提示为肝细胞性肝损伤。住院医师依据患者曾服用荣发胶囊后发生肝功能异常而简单考虑为中药 DILI。患者无溶血、酒精、代谢、遗传等因素的影响, 无肝脏疾病史; 免疫检查示, 病毒性肝炎与自身免疫性

指标均为阴性, 支持 DILI 的诊断。但是药师认为, 对 DILI 的病因药物需要进行充分鉴别, 嘱患者停用以前的所有药物。

从服用左西替利嗪治疗皮肤瘙痒看, 在 7 月 27 日开始用中药前患者很可能已经发生肝功能损害。8 月 2 日 TBA 等生化指标提示肝脏损伤严重, 皮肤瘙痒应为血液中已存在的过高浓度的胆汁酸刺激皮肤末梢所致^[4], 说明肝功能损害已存在。因二硫化硒洗剂与夫西地酸乳膏均为外用制剂, 局部用药, 非经肝代谢, 引起肝损伤的可能性很小, 故应为依巴斯汀片与活力源口服液所致。

依巴斯汀为第二代抗组胺药, 有口干、头痛等轻度不良反应^[5]。关于该药导致 AST 升高及肝损伤也有较多报道^[6-8]。该患者依巴斯汀用药时间较长, 而活力源口服液每天 2 次, 每次 20 ml, 每瓶 100 ml 药物使用不超过 3 天, 用药时间短暂, 依据 DILI 发生与用药时间顺序的合理性判断^[9], 活力源口服液引起肝损伤的可能性很小, 依巴斯汀为 DILI 主要病因药物。因为患者为 30 岁的年轻女性, 耐受较好, 早期肝损伤不严重可能未关注。荣

发胶囊、五维赖氨酸片、皮肤病血毒片同时使用,无法确定哪一种药物与肝损伤无关。五维赖氨酸片虽然是维生素类药物,但超大剂量服用(每次 12 片,每天 3 次),其药物成分及赋型剂可能会在肝内短期大量蓄积,损害肝脏。药物赋型剂的不良反应在临床上比较常见^[10-11]。Rhodes 等^[12]报告长期使用含聚山梨酯类赋型剂药物导致了急性肝损伤。止痒用的左西替利嗪肝损伤也较常见^[13-14],故荣发胶囊作为患者的 DILI 起始病因药物不妥当,很可能是左西替利嗪、五维赖氨酸片、荣发胶囊、皮肤病血毒片的使用加重了其肝损伤,致患者不耐受而发病住院。

蒋淼等^[5]报告示,DILI 常见于合并多种疾病、同时服用多种药物的老年患者,平均用药 5.7 种,解热镇痛药为最主要病因。目前临床上常见到的 DILI 患者用药种类繁多,中药、西药并用,还有保健品的使用,未对既往用药史等做周密调查与论证,就贸然得出中药 DILI 的结论极为不妥。

3 结论

对于 DILI 尤其是中药 DILI 的报告,首先是厘清患者诊疗史与用药史,包括所有用药的生产商、批号、用药时间、用法用量,真伪鉴定、来源查证及保健品、酒精,乃至食物的使用情况,然后结合患者用药前后的临床表现、生化数据、用药目的、药理学知识及病情的异常变化与用药顺序的时间合理性,确定病因药物,及时停用病因药物是治疗的关键,是保证医疗质量的关键。建议:1) 不能因为在服用中药前没有肝功能检查,就将其视为中药 DILI; 2) 在临床上遇到皮肤瘙痒、纳差、恶心或乏力患者,必须先进行肝功能检查; 3) 报告 DILI 前,应查清所有影响因素,鉴别病因药物。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): I - XVIII.
- [2] DANAN G, BENICHO C. Causality assessment of adverse reactions to drugs I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug induced liver injuries [J]. J Clin Epidemiol,

1993, 46(11): 1323 - 1330.

- [3] AGRAWAL S, DHIMAN RK, LIMDI JK. Evaluation of abnormal liver function tests [J]. Postgrad Med J, 2016, 92(1086): 223 - 234.
- [4] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015) [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10): 1575 - 1578.
- [5] ANTONIJOAN R, GARCÍA-GEA C, PUNTES M, et al. Comparison of inhibition of cutaneous histamine reaction of ebastine fast-dissolving tablet (20 mg) versus desloratadine capsule (5 mg): a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, three-period crossover study in healthy, nonatopic adults [J]. Clin Ther, 2007, 29(5): 814 - 822.
- [6] FABUEL AT, IRIGOYEN JA, FERNÁNDEZ AB. Ebastine-induced hepatotoxicity [J]. Gastroenterol Hepatol, 2007, 30(8): 506.
- [7] 陈富超, 李鹏, 方宝霞. 依巴斯汀相关肝损害 [J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(6): 432.
- [8] 支玉香, 张宏誉, 岳凤敏, 等. 依巴斯汀治疗慢性特发性荨麻疹的临床试验研究 [J]. 临床皮肤科杂志, 2004, 33(5): 307 - 309.
- [9] 国家药品监督管理局. 中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(7): 1403 - 1409.
- [10] 王莹, 马瑶. 常见药用辅料引起的不良反应案例概述 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(23): 380 - 382.
- [11] 吕秋军, 曹萍. 药用辅料的不良反应及其安全管理 [J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(6): 410 - 414.
- [12] RHODES A, EASTWOOD JB. Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle? [J]. Gut, 1993, 34(4): 565 - 566.
- [13] JUNG MC, KIM JK, CHO JY, et al. A case of levocetirizine-induced liver injury [J]. Clin Mol Hepatol, 2016, 22(4): 495 - 498.
- [14] EKIZ F, YÜKSEL I, EKIZ O, et al. Levocetirizine induced hepatotoxicity in a patient with chronic urticaria [J]. Ann Hepatol, 2011, 10(2): 237 - 238.
- [15] 蒋淼, 方忠宏, 刘玉娟, 等. 药(含中药)源性肝损伤的病因溯源 [J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(2): 149 - 159.

(收稿日期: 2019 - 08 - 02; 修回日期: 2019 - 09 - 04)

编辑: 贾维娜