

活力苏口服液致急性肝损伤 2 例

程娟¹ 马旖旎¹ 吴毓婷¹ 冯银平² 史天陆¹

(中国科学技术大学附属第一医院,安徽省立医院

1. 药剂科; 2. 消化内科 合肥 230001)

关键词 活力苏口服液; 药品不良反应; 急性肝损伤

中图分类号: R286 **文献标识码**: B

文章编号: 1005-0698(2020)05-0368-03

1 病例资料

1.1 病例 1

患者,女,29岁,体重指数(BMI) $17.3 \text{ kg} \cdot \text{m}^2$,因“纳差16天,小便发黄14天”于2019年9月25日入院。患者因脱发于2019年8月初就诊于外院皮肤科,开具活力苏口服液(成都地奥集团天府药业有限公司,批号不详,规格:10 ml/支)10 ml qn 治疗,服用30支后停药。9月9日患者出现无食欲、恶心、呕吐,9月11日发现小便黄、脸黄。9月13日外院门诊肝功能提示:ALT $842 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $639 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AKP $233 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,谷氨酰转肽酶(GGT) $152 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,总胆红素(TBIL) $66.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,直接胆红素(DBIL) $58.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;血常规正常,乙肝五项全阴性,甲丙戊肝阴性。外院开具甘草酸二铵肠溶胶囊 $150 \text{ mg}, po, tid$ 保肝治疗。9月18日患者至我院门诊就诊,复查肝功能:ALT $952.1 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $615.7 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AKP $237 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,GGT $152 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,TBIL $64.4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,DBIL $52.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;自身免疫性肝炎抗体阴性。当日加用熊去氧胆酸胶囊 $250 \text{ mg}, po, bid$ 。9月25日收住我院消化内科。患者否认肝炎、结核、疟疾、脑血管疾病、精神病史,否认手术史、输血史,否认食物、药物过敏史,无吸烟、饮酒史。入院查体:神清,精神可,皮肤黄染,未见皮疹及出血点,无蜘蛛痣,浅表淋巴结未及肿大。腹软,全腹未及压痛,未及包块,腹壁未见曲张静脉,双下肢不肿不胀。入院当天肝功能检查:ALT $375 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $193 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AKP $170 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$,GGT $64 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,TBIL $33.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,DBIL $14.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;凝血功能、甲胎蛋白、甲状腺功能、糖类抗原 CA199、大便潜血、大便常规等检查均无异常,乙肝五项定量全阴性,抗 HIV-Ab 阴性,梅毒螺旋体抗体阴性,巨细胞病毒、EB 病毒、疱疹病毒均阴性;腹部 B 超无异常。入院后继

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:8190530)

通讯作者: 史天陆 Tel: (0551) 62284029 E-mail: tianlu828@163.

续口服甘草酸二铵肠溶胶囊 150 mg, po, bid、熊去氧胆酸胶囊 250 mg, po, bid, 同时加用注射用还原型谷胱甘肽 1.8 g, ivd, qd 治疗。10月6日, 患者一般情况良好, 皮肤黄染较前明显消退, 复查肝功能: ALT 48 U · L⁻¹, AST 23 U · L⁻¹, AKP 123 U · L⁻¹, GGT 36 U · L⁻¹, TBIL 19.2 μmol · L⁻¹, DBIL 7.4 μmol · L⁻¹。10月7日予甘草酸二铵肠溶胶囊、熊去氧胆酸胶囊带药出院。

1.2 病例2

患者, 男, 29岁, BMI 22.60 kg · m²。因“发现眼黄、尿黄5天”, 于2019年9月27日入院。2019年8月初患者因脱发就诊外院皮肤科, 开具活力苏口服液(成都地奥集团天府药业有限公司, 批号190505, 规格: 10 ml/支) 10 ml qn 治疗, 患者规律服用, 但脱发症状无明显改善, 且在用药期间出现胃胀、恶心等消化不良症状, 未引起重视。患者服用30支后, 于外院复诊, 医师再次开具该药。继续服用6支后, 因胃部不适停药。9月22日患者出现“巩膜黄染”, 并伴有尿黄。9月25日外院门诊肝功能检查: ALT 1 852 U · L⁻¹, AST 553 U · L⁻¹, AKP 113 U · L⁻¹, GGT 107 U · L⁻¹, TBIL 225.93 μmol · L⁻¹, DBIL 162.9 μmol · L⁻¹; 腹部B超: 胆囊息肉(3 mm); 血常规正常。9月27日收住我院消化内科。患者否认肝炎、结核、疟疾、脑血管疾病、精神病史, 否认手术史、输血史, 否认食物、药物过敏史, 无吸烟、饮酒史。入院查体: 神清, 精神可, 皮肤黄染, 未见皮疹及出血点, 无蜘蛛痣, 浅表淋巴结未及肿大。腹软, 全腹未及压痛, 未及包块, 腹壁未见曲张静脉, 双下肢不肿不胀。肝功能检查: ALT 1 205 U · L⁻¹, AST 553 U · L⁻¹, AKP 101 U · L⁻¹, GGT 83 U · L⁻¹, TBIL 180.7 μmol · L⁻¹, DBIL 100.5 μmol · L⁻¹; 凝血功能正常, 乙肝五项: HBsAb(+), 甲丙戊肝阴性, 抗HIV-Ab阴性, 梅毒螺旋体抗体阴性, 巨细胞病毒、EB病毒、疱疹病毒均阴性, 铜蓝蛋白阴性; MRCP提示慢性胆囊炎, 上腹部增强CT提示胆囊周围少量积液, 炎症可能。入院后给予还原型谷胱甘肽 1.8 g, ivd, qd、异甘草酸镁注射液 150 mg, ivd, qd 等保肝治疗。10月5日, 复查肝功能: ALT 397 U · L⁻¹, AST 190 U · L⁻¹, AKP 116 U · L⁻¹, GGT 70 U · L⁻¹, TBIL 115.0 μmol · L⁻¹, DBIL 62.5 μmol · L⁻¹。10月11日, 复查肝功能: ALT 263 U · L⁻¹, AST 103 U · L⁻¹, AKP 102 U · L⁻¹, GGT 95 U · L⁻¹, TBIL 69.5 μmol · L⁻¹, DBIL 47.3 μmol · L⁻¹。患者10月11日自行出院。

2 讨论

根据《中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则》^[1]中的RUCAM因果关系评分表, 药师对2例患者进行详细问诊了解其用药史: (1) 病例1患者既往体健, 除活力苏口服液, 半年内无其他用药史, 既往体检肝功能无异常; 病例2患者, 2019年2月体检肝功能无异常, 3月因胃部不适口服雷贝拉

唑与铝碳酸镁片, 距此次发病有近6个月, 可排除对肝功能的影响; (2) 2例患者初次服用活力苏与肝损伤起病时间在30~40 d左右, 而停药时间与起病时间均<15 d, 符合急性药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI) 发生时间范围; (3) 2例患者停药8 d内ALT下降≥50%正常上限值(ULN); (4) 入院后辅助检查提示2例患者均可排除病毒性、免疫性、酒精性、遗传代谢性、胆道疾病、血管疾病等原因导致的肝损伤; (5) 活力苏口服液说明书中不良反应一栏为“尚不明确”, 但该药致肝损伤病例已有文献报道; (6) 两患者均未再次服用该药物。综上, RUCAM评分, 两患者均为9分(极有可能)。根据《药物性肝损伤诊治指南》2015年版中的DILI严重程度分级标准^[2], 病例1为中度肝损伤, 病例2为重度肝损伤; 2例患者同为肝细胞损伤型。两例病例符合新的、严重的药品不良反应判断标准。

以“活力苏口服液”、“肝损伤”为关键词检索中国知网、万方数据等文献数据库, 相关的病例报道类文献有3篇^[3-5]。雷飞等^[3]报道1例活力苏口服液联合精乌胶囊(两药均含制何首乌)应用致肝损伤, 赵建学^[4]报道2例超量活力苏口服液(10 ml tid)应用致肝损伤, 董清^[5]报道2例患者严格按说明书用法用量使用出现肝功能损伤。上述3篇文献中的病例及本文患者年龄均≤30岁, 活力苏口服液致肝功能损伤是否青年偏多, 目前报道有限, 具体原因待进一步研究, 可能与应用活力苏口服液的人群相关, 如“斑脱”主要就诊患者为青年。本文中2例患者用药至发病时间在30~40 d左右, 与文献^[6]研究结果一致; 两例患者肝损伤类型均为肝细胞损伤型; 肝损伤严重程度, 病例1为中度, 病例2为重度; 患者住院14 d左右均恢复较好, 与文献^[6]报道一致。

活力苏口服液成分包括制何首乌、淫羊藿、黄精(制)、枸杞子、黄芪、丹参。该药说明书中不良反应项为“尚不明确”。经文献检索, 目前尚无淫羊藿、黄精(制)、枸杞子、黄芪、丹参等药物致DILI的报道, 但何首乌及何首乌制剂导致肝损伤的文献报道较多, 其中就有活力苏口服液致肝损伤的案例^[3-5]。有关何首乌及其制剂引起肝损伤的发生机制尚未完全明确, 主要有以下几种影响因素: ①炮制方法的差异^[7,8]; ②不恰当的辨证论治, 不合理的药物配伍^[9]; ③长时间和超剂量用药^[9-12]; (3) 患者自身因素(如肝脏代谢酶遗传多态性、代谢酶缺陷以及不同个体的免疫应激状态)^[13-16]。文中2例患者在说明书规定的用法用量下出现了肝损伤, 且均在同一时间段内、同一家医院开具此药, 提示肝损伤机制可能与药物炮制方法、个体的肝脏代谢酶遗传多态性等自身因素相关, 具体机制有待进一步的研究阐明。

活力苏口服液说明书中不良反应为[尚不明确], 导致患者对该药不良反应缺乏认识, 出现不适症状后未及时停药就医。建议含有何首乌、制何首乌等的中成药, 及其他有明显肝毒性的中成药, 应在说明书中醒目注明“可能会导致肝

损害”字样,提醒患者如果出现肤黄、尿黄、眼黄、乏力、纳差等症状,应警惕肝损可能,及时监测肝功能。医师在开具此类药物时,应仔细询问患者有无肝病史,有无其他并用的易致肝损伤药物,并告知该药物可能致肝损伤的风险。药师应提高药学服务能力,对患者进行合理用药宣教,纠正患者认识误区,中药并非“天然、无毒副作用”,警惕中药 DILI,做好该类药物的处方审核及发药交代,嘱患者服药后注意有无上述肝损伤症状,如有任何不适应停药就医。

参 考 文 献

- 1 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
- 2 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(11):810-820
- 3 雷飞,杨定权,甘超男,等. 何首乌制剂致急性肝损伤1例[J]. 世界中西医结合杂志,2015,10(1):114-115,117
- 4 赵建学,陆玮婷,刘熋天,等. 活力苏口服液与优甲乐同服致严重肝损伤2例报告[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(7):1128-1129
- 5 董清,屠建华. 活力苏口服液致重度肝损伤2例[J]. 中国药物应用与监测,2019,16(3):186-189
- 6 于洪礼,于冬梅,宋海波,等. 何首乌及其常用制剂相关不良反应文献研究及风险因素分析[J]. 中国药物警戒,2018,15(8):470-475
- 7 杨磊,张曼华,陈文明,等. 基于经典与现代炮制方法对何首乌主要化学成分变化规律研究[J]. 中华中医药杂志,

- 2018,33(2):770-772
- 8 潘雪梅,房德敏. 制何首乌致肝损伤毒性的研究进展[J]. 天津药学,2015,27(6):57-62
- 9 王虹,高峰,焦晨莉,等. 何首乌致肝损伤发生的原因及机制分析[J]. 河北中医,2018,40(2):305-309
- 10 吴成胜,孙蓉. 何首乌临床研究进展与安全应用思考[J]. 中国中药杂志,2017,42(2):259-263
- 11 庞晶瑶,李雨萌,柏兆方,等. 基于高内涵分析的何首乌对肝窦内皮细胞损伤的配伍减毒研究[J]. 中国现代中药,2015,17(4):331-334
- 12 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
- 13 王书杰,王沛,李晓天,等. 药物性肝损伤的代谢、遗传学机制[J]. 中国药理学通报,2016,32(7):898-902
- 14 Ma KF, Zhang XG, Jia HY. CYP1A2 polymorphism in Chinese patients with acute liver injury induced by Polygonum multiflorum[J]. Genet Mol Res, 2014,13(3):5637-5643
- 15 李春雨,李晓菲,涂灿,等. 基于内毒素模型的何首乌特异质肝损伤评价[J]. 药学报,2015,50(1):28-33
- 16 贺兰芝,尹萍,孟雅坤,等. PPAR- γ 依赖的何首乌免疫性特异质肝损伤机制研究[J]. 药学报,2017,52(7):1027-1032

(2019-12-18 收稿 2020-02-07 修回)

