

500 ml, ivd, qd, 未再使用厚朴排气合剂, 同时密切关注患者病情变化, 未再出现上述不良反应症状。

## 2 讨论

该患者 12 月 25 日口服厚朴排气合剂 10 min 后出现全身寒战, 4 h 后不明原因出现高热, 患者使用厚朴排气合剂与寒战、高热的发生有合理时间关系。临床不能排除该药与不良反应无关故未再给药。与厚朴排气合剂联合使用的药物有氟比洛芬酯注射液和醋酸钠林格注射液, 这两种药物 12 月 22~25 日一直持续使用, 且停用厚朴排气合剂后仍继续使用, 无任何不适症状, 可排除合并用药的影响。患者既往无慢性基础疾病, 近期未出现感冒, 咳嗽, 发热, 尿频尿急等全身急慢性感染症状, 白细胞计数、C 反应蛋白未见明显异常, 基本可排除感染灶引发的寒战、发热。一般大中型手术后出现的手术热多有数日  $\leq 38^{\circ}\text{C}$  的发热或略高于  $38^{\circ}\text{C}$  的发热, 该患者手术顺利, 手术持续时间不到 2 h, 手术过程中无广泛组织损伤, 无输血, 而该患者术后体温高达  $38.5^{\circ}\text{C}$ , 与常见的术后非感染性发热诊断<sup>[1]</sup>不太相符。综合上述情况, 依据我国药品不良反应关联性评价标准<sup>[2]</sup>进行可疑药物与不良反应的关联性评价, 结果为很可能, 即患者发生的寒战和发热很可能由厚朴排气合剂引起。采用 Naranjo 量表评分<sup>[3]</sup>总分为 6 分, 提示因果关系为很可能相关, 与采用我国关联性评价标准的评价结果一致。

厚朴排气合剂说明书中不良反应仅提到: 有个别患者用药后出现恶心、呕吐, 大便稀、水样便的症状等。检索文献发现 5 篇厚朴排气合剂新的不良反应文献报道<sup>[4-8]</sup>, 主要累及呼吸系统、皮肤及其附件、四肢及免疫系统; 其中 3 例表现为呼吸急促、呼吸困难、大汗淋漓<sup>[5-7]</sup>, 2 例出现皮肤痒症状, 分别为嘴唇疱疹及前额部出现点状出血点<sup>[4,8]</sup>, 1 例出现双侧腮腺导管堵塞<sup>[7]</sup>。不良反应一般发生于在给药后 3 min ~ 2 h, 停药和对症处理后患者预后均良好。

厚朴排气合剂主要成分为厚朴、木香、枳实、大黄等, 成分较为复杂, 不良反应相关机制尚不十分清楚<sup>[9]</sup>。其所致不良反应多在用药后 2 h 内发生, 发病急, 症状轻, 且多为类过敏样反应<sup>[4-8]</sup>, 提示临床医护人员在患者用药过程中应加强巡视, 严密关注, 对常用的极少发生不良反应的药品也应时刻保持警惕。临床应用厚朴排气合剂时, 应严格按照中医诊断辨证施治, 掌握用药指征, 用药前应详细询问患者过敏史, 有过敏史者慎用; 根据患者的体质、年龄等因素确定厚朴排气合剂的用法用量。在厚朴排气合剂用药过程中不仅要观察药物疗效, 也要重视患者用药后的反应及症状。发生 ADR 后, 应及时停药, 对症处理, 减轻厚朴排气合剂 ADR 对患者的伤害。

## 参 考 文 献

1 杜晓曦, 张承绪, 郭惠普. 《药品不良反应报告和监测管理

办法》培训教材[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 47-49

2 陈绍军. 非感染性发热特点及诊断[J]. 中国临床医生, 2003, 31(12): 9-12

3 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245

4 唐曦婷, 泽仁措姆. 厚朴排气合剂致不良反应 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(1): 68-69

5 邱洪, 王慧, 唐旭东. 厚朴排气合剂致过敏反应 1 例[J]. 中南药学, 2015, 13(5): 557-558

6 王丽, 张伟, 马培志. 厚朴排气合剂致呼吸困难 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(15): 1606-1607

7 孟超, 吴玉琳, 郑双艳, 等. 厚朴排气合剂致双侧腮腺导管阻塞 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(6): 745

8 蔡成雄, 陈晓. 口服厚朴排气合剂过敏 1 例[J]. 空军医学杂志, 2016, 32(1): 73-75

9 马士存, 李云云, 杜明芬. 厚朴排气合剂的临床应用[J]. 现代中药研究与实践, 2014, 28(5): 84-86

(2021-08-23 收稿 2022-01-16 修回)

# 厄贝沙坦致药源性 自身免疫性肝病 1 例

顾董事 方忠宏 阮艳婷

(复旦大学附属金山医院药剂科 上海 201508)

**关键词** 厄贝沙坦; 肝损伤; 药源性自身免疫性肝病; 药品不良反应

**中图分类号**: R972+.6 **文献标识码**: B

**文章编号**: 1005-0698(2022)05-0355-03

**DOI**: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.05.014

## 1 临床资料

患者, 女, 70 岁, 因“双下肢水肿 1 个月, 加重伴腹胀 3 d”于 2021 年 5 月 8 日住院。患者既往患高血压病 3 年, 之前服用苯磺酸氨氯地平片 5 mg qd, 因效果欠佳, 近 1 年改用厄贝沙坦胶囊(扬子江药业, 批号: 35210202) 75 mg qd, 期间未使用其他药物。5 个月前外院诊断肝功能不全, 未引起重视, 且未服用保肝药物。1 个月前无明显诱因下出现双下肢水肿, 晨轻暮重, 伴尿量减少, 未予重视, 后于 4 月 28 日外院就诊, 实验室检查: Hb  $95\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ; ALT  $377\text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , AST  $76\text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , 总胆红素(TBIL)  $25.0\text{ }\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 直接胆红素(DBIL)

**通信作者**: 阮艳婷 Tel: 18121150950 E-mail: 1021042829@qq.com

16.5 μmol · L<sup>-1</sup>, AKP 316 U · L<sup>-1</sup>, γ-谷氨酰转氨酶 (GGT) 169 U · L<sup>-1</sup>, 胆碱酯酶 (CHE) 2 397 U · L<sup>-1</sup>, 白蛋白 (Alb) 34.1 g · ml<sup>-1</sup>; 纤维蛋白原 (FIB) 1.56 g · L<sup>-1</sup>。诊断为肝功能不全,予肝爽颗粒、人参健脾、鳖甲煎丸、水飞蓟宾葡甲胺片治疗(具体用法用量不详),症状无好转。5月5日自觉病情加重伴腹胀,遂于5月8日至我院就诊,入院诊断:肝硬化失代偿期、门静脉高压、轻度贫血、高血压 I 级。

入院后复查肝功能。5月10日肝纤维四项示:透明质酸 614.61 ng · ml<sup>-1</sup>,层粘连蛋白 189.11 ng · ml<sup>-1</sup>,IV型胶原(IV-C) 221.27 ng · ml<sup>-1</sup>,III型前胶原 N 端肽(P III NP) 18.56 ng · ml<sup>-1</sup>,提示肝纤维化。5月12日 CT 示:胆囊增大,胆总管、胰管轻度扩张,腹腔少量积液。胃镜示:胃体溃疡,胃窦息肉样增生伴糜烂。免疫学检查示:抗核抗体(ANA)主要核型阳性(线粒体型),抗线粒体抗体 M2 亚型(AMA-M2)弱阳性。考虑为自身免疫性肝病(AIH)。5月13日复查血检提示 AMA 阳性、AMA-M2 98.70 RU · ml<sup>-1</sup>,考虑为原发性胆汁型肝炎(PBC)失代偿。因患者在发病前有厄贝沙坦用药史,无肝病史,且住院后病毒诸项检查均为阴性。采用 RUCAM 评分系统评分 ≥ 3 分,同时伴有自身抗体阳性,故认为可能是厄贝沙坦所致药源性自身免疫性肝病(DIAIH),因未及时治疗致肝硬化,遂停用厄贝沙坦,给予多烯磷脂酰胆碱、丁二磺酸腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸治疗。5月19日临床诊断为 PBC。5月20日行内窥镜逆行胰胆管造影术(ERCP),但因反复尝试导丝均无法插入胆管,遂停止,术后复查胆红素等指标有所升高。5月25日复查肝肾功能较前好转,未进行糖皮质激素等治疗,随访观察后续情况。5月27日,患者无特殊不适,出院,嘱禁用可疑药品。其后进行电话随访,患者状况良好。患者住院期间肝脏生化指标见表 1。

## 2 讨论

药品不良反应关联性分析:①患者在发病前仅使用厄贝沙坦控制血压,未使用其他药物,用药与不良反应出现有合

理的时间相关性;②厄贝沙坦的说明书中并未提及肝脏损伤等方面的不良反应,但有文献报道厄贝沙坦致血清转氨酶增高或胆汁淤积性肝炎<sup>[1,2]</sup>;③患者停用厄贝沙坦后,通过相关药物治疗,肝功能逐渐好转;④后续未再使用厄贝沙坦,无法得知再激发结果;⑤患者既往除高血压外,并无肝病或其他相关系统疾病,故可排除其他老年疾病的影响。⑥4月28日患者短时服用过保肝药物,但由于中成药一般所需疗程长,所以未及时发现其致肝损伤。水飞蓟宾葡甲胺片也是常用的护肝药物,可治疗药物性肝损伤(DILI)等,其不良反应较少,偶见头晕、上腹部不适,但与肝功能损伤无关,可排除该药与本次不良反应发生的关联性。综上,根据国家药品不良反应监测中心药品不良反应关联性评价标准<sup>[3]</sup>,判断患者自身免疫性肝炎与厄贝沙坦的关联性为“很可能”。

厄贝沙坦是血管紧张素 II (Ang II) 受体拮抗药,因阻断血管紧张素 II 1 型受体(AT<sub>1</sub>),抑制肾素-血管紧张素系统<sup>[4]</sup>,产生抗高血压活性。厄贝沙坦在肝脏中与葡萄糖醛酸结合氧化而被代谢,体外实验显示,厄贝沙坦主要由细胞色素 P450 酶 CYP2C9 氧化代谢,代谢产物由胆道和肾脏排泄。

肝脏是药物代谢器官,任何药物都会加重肝脏的负担或造成损伤,特别是对于肾功能不佳者及老年患者<sup>[5]</sup>。近年来,血管紧张素受体抑制药(ARB)因含有亚硝胺类基因毒杂质,引发多起不良事件。为规范药品的安全和质量可控性,国家药品监督管理局曾发布《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》通告<sup>[6]</sup>,以控制风险。ARB 含有: N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NDMA)、N-亚硝基-N-二乙胺(N-nitroso-N-diethylamine, NDEA)和 N-亚硝基-N-甲基-4-氨基丁酸(N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid, NMBA)等杂质,其不良反应引发全球关注<sup>[7]</sup>。有研究证明,这三种亚硝胺类皆可导致肝毒性<sup>[8-10]</sup>,可使用其诱导大鼠肝癌模型。药物能通过激发对自身蛋白的免疫反应而引起肝损伤的概念已被广泛接受<sup>[11]</sup>。患者有高血压 3 年,近 1 年服用厄贝沙坦后发病,期间未服用可疑药品,5 月前已提示肝功能不全。本次入院,患者的 TBIL、DBIL、ALT、AST、

表 1 患者住院期间肝脏主要生化指标变化情况

日期	TBIL (μmol · L <sup>-1</sup> )	DBIL (μmol · L <sup>-1</sup> )	ALT (U · L <sup>-1</sup> )	AST (U · L <sup>-1</sup> )	AKP (U · L <sup>-1</sup> )	GGT (U · L <sup>-1</sup> )	Alb (g · L <sup>-1</sup> )	PA (mg · L <sup>-1</sup> )	FIB (g · L <sup>-1</sup> )	INR	Hb (g · L <sup>-1</sup> )
5月9日	31.1	16.5	292	588	209	161	58	26	1.23	1.32	-
5月12日	41	19	276	406	161	226	27	-	1.20	1.38	79
5月14日	68	36	233	270	170	271	35	-	1.47	1.19	87
5月18日	47	30	141	149	129	219	33	-	1.6	1.12	85
5月21日	103	67	114	152	140	274	34	-	-	-	91
5月25日	56	31	69	96	91	216	30	-	-	-	85
参考值	5~21	0~3.4	7~40	13~35	35~135	7~45	35~52	200~400	2.3~4.98	0.77~1.25	115~150

注:-,未检测;PA:前白蛋白;INR:国际标准化比值。

AKP、GGT等指标升高明显。AIH主要以肝细胞炎症为主, AKP、GGT可正常或轻微升高<sup>[12]</sup>,患者免疫提示IgG阳性, ANA阳性,AMA-M2弱阳性,排除系统性红斑狼疮、病毒感染等可能,故疑为DIAIH。停用可疑药物后患者肝生化指标好转明显,提示肝损伤与厄贝沙坦使用有相关性。有研究证明,相较于AIH,DIAIH停用诱发药物后,通过常规保肝药物治疗肝功能易复常,而AIH治疗难度更大<sup>[13]</sup>。但DIAIH又不同于一般的DILI,其免疫性指标等并不能迅速复原。DIAIH和AIH皆可使用激素及免疫抑制药治疗,多数患者经1~6个月治疗,转氨酶可降低至正常。但AIH停用激素后易复发,DIAIH基本愈后无复发,所以其也可用于鉴别DIAIH及AIH。

DIAIH具有两面性,既具AIH的表现,又有DILI的特点,其鉴别存在一定的难度。三者临床表现也极为相似,同时生化指标多提示为AST、ALT等升高,而病理方面虽有差异,但也存在诸多相仿,故有学者认为肝组织病理检查并非是区别DILI和AIH的金标准<sup>[14]</sup>。

DIAIH的病因目前尚未清楚,药物主要为触发或诱导作用,比较认可的发展机制有半抗原学说、危险示意学说和药理相互作用学说<sup>[15]</sup>。与AIH相关的抗体主要ANA、抗平滑肌抗体(SMA)、抗肝肾微粒体抗体(抗-LKM)等<sup>[16]</sup>。抗-LKM可分为Ⅲ型,其中抗-LKM 2的靶抗原是CYP2C9,同时CYP2C9还参与厄贝沙坦代谢,所以推测在药物代谢过程中药物组成成分或代谢物对酶蛋白的作用,导致了肝脏损伤的同时诱导自身抗体的产生。厄贝沙坦也可能导致以TBIL、AKP升高的肝脏损伤<sup>[17]</sup>。Gallo等<sup>[18]</sup>曾报道1例因服用口服避孕药和厄贝沙坦后,饮用绿茶而引起的自身免疫性疾病,显示厄贝沙坦可能与AIH有关。

DIAIH多发于女性,在用药2~24个月甚至更久,常伴胃肠道反应等,若不及时治疗可进展为肝硬化<sup>[19]</sup>。本病例就因治疗不及时导致病情进展,所以疾病的早期诊断对于治疗和预后都具有重要意义。近年来,DILI比例逐渐升高<sup>[20]</sup>,DIAIH因其不典型性及没有特异性的诊断指标,容易造成漏诊。厄贝沙坦导致DIAIH非常少见,存在特殊的免疫介导机制,属于罕见的严重不良反应,虽然这种特殊反应发生率很低,但临床在使用时应该关注到这种不良事件。

参 考 文 献

- 1 李平,鲁铁凝.厄贝沙坦口服致急性全身性黄疸1例[J].临床合理用药,2012,5(10A):106
- 2 Raúl JA, Isabel LM, Carmen FM, et al. Cholestatic hepatitis related to use of irbesartan: a case report and a literature review of angiotensin II antagonist-associated hepatotoxicity [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 14(8):887-890
- 3 国家药品监督管理局.药品不良反应报告和监测工作手册[S].2012:49-50

- 4 Borghi C, Urso R, Cicero AF. The cost-effectiveness of irbesartan for hypertension [J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2015, 15(2):199-207
- 5 钱董文,方忠宏,吕小群,等.中药药物性肝损伤的重新评价[J].中华中医药杂志,2020,35(9):4407-4409
- 6 国家药品监督管理局药品评审中心.化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)[EB/OL].(2020-05-08)[2021-08-13].http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=b996c96fd7e72742
- 7 Byrd JB, Chertow GM, Bhalla V. Hypertension hot potato-anatomy of the angiotensin-receptor blocker recalls [J]. N Engl J Med, 2019, 380(17):1589-1591
- 8 柴红涛,唐恩奇,李滨,等.N-亚硝基二乙胺(DEN)诱导SD大鼠肝癌模型的研究[J].安徽医学,2016,37(4):383-385
- 9 陈东泰,钟伟强,邢蔚,等.N-甲基-D天冬氨酸受体在肝细胞癌中表达与临床病理及预后的关系[J].中山大学学报(医学科学版),2012,33(1):65-70
- 10 邵伍军,和燕玲,李佳丽,等.厄贝沙坦及其复方制剂中痕量杂质N-亚硝胺-N-甲基-4-氨基丁酸残留方法学研究[J].中兽医医学杂志,2021,40(1):46-49
- 11 Liu ZX, Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease [J]. Clin Liver Dis, 2002, 6(3):755-774
- 12 李变利,徐丽红.药物性肝损、药物诱导性自身免疫性肝炎和自身免疫性肝炎鉴别诊断研究进展[J].实用肝脏病杂志,2021,24(4):460-463
- 13 刘钰佩,王瑞,梁树人,等.药物诱导自身免疫性肝炎与原发自身免疫性肝炎患者临床资料对比分析[J].山东医药,2019,59(21):54-57
- 14 Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis [J]. Hepatology, 2020, 51(6):2040-2048
- 15 韦东煦.药物诱导的自身免疫性肝炎研究进展[J].基础医学论坛,2017,21(13):1699-1700
- 16 陈成伟.自身免疫性肝炎与药物性肝损伤[J].中国实用内科杂志,2006,26(23):1846-1849
- 17 Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity [J]. N Engl J Med, 2006, 354(7):731-739
- 18 Gallo E, Maggini V, Berardi M, et al. Is green tea a potential trigger for autoimmune hepatitis? [J]. Phytomedicine, 2013, 20(13):1186-1189
- 19 Thomas D, Wu TY, Cottagiri M, et al. Induction of drug-induced, autoimmune hepatitis in BALB/c mice for the study of its pathogenic mechanisms [J]. J Vis Exp, 2020, 159:e59174
- 20 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury [J]. J Hepatol, 2019, 70(6):1222-1261

(2021-09-18 收稿 2022-03-11 修回)