

乌灵胶囊联合度洛西汀致轻度药物性肝损伤 1 例

朱发伟 王金明 王石健

(台州市立医院 浙江台州 318000)

关键词 乌灵胶囊;度洛西汀;肝损伤;药品不良反应

中图分类号:R286 文献标识码:B

文章编号:1005-0698(2022)08-0575-02

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.08.014

1 临床资料

患者,男,43岁,因“发现肝功能异常1天”于2021年10月23日入院。入院当天门诊肝功能指标:ALT 417.0 U·L⁻¹,总胆红素(TBIL) 11.3 μmol·L⁻¹,直接胆红素(DBIL) 4.6 μmol·L⁻¹,患者慢性肝病面容,自觉无明显不适。为求进一步诊治,门诊拟“肝功能不全”收住入院。患者无饮酒史,有精神分裂症病史7年,坚持服用度洛西汀肠溶片(浙江佐力药业股份有限公司,批号不详)60 mg,po,qn治疗,服药期间肝功能指标正常;半年期发现高血压,但未予治疗。2021年9月中旬因心烦心悸和失眠自行服用乌灵胶囊(浙江佐力药业股份有限公司,批号不详)0.99 g,po,tid,治疗1个月。

入院体检:T 36.3℃,P 101次/min,R 20次/min,BP 136/87 mmHg;神志清,精神可,慢性肝病面容,对答切题,计算力正常,定向力正常,双手未见扑翼样震颤,皮肤巩膜无黄染,浅表淋巴结未及肿大,未见肝掌及蜘蛛痣,无皮疹及出血点;两肺呼吸音清,未闻及啰音;心律齐,未及病理性杂音;腹略膨隆,触之尚软,腹壁静脉无曲张,全腹无压痛及反跳痛,肝肋下1.5 cm,质软,边缘钝,无触痛,脾肋下未及;肝区无叩痛,移动性浊音阴性,双下肢无浮肿。入院诊断:肝功能不全,高血压,精神分裂症。

入院后排除病毒性肝炎和自身免疫性肝炎等病因,肝胆脾胰B超示:肝胆脾胰未见明显异常,高度怀疑药物性肝损伤(DILI)。分析患者用药史,考虑患者肝功能异常的发生与乌灵胶囊相关,立即停用该药,予甘草酸二铵氯化钠注射液250 ml,ivd,qd,乙酰半胱氨酸注射液20 ml,ivd,qd,注射用还原型谷胱甘肽1.8 g,ivd,qd保肝、降酶等对症支持治疗,同时监测肝功能和黄疸变化,根据病情及各项检查结果进一步调整治疗方案。因精神分裂症治疗需求,继续服用度洛西汀肠溶片60 mg,po,qn。10月24日复查肝功能:ALT 298.0 U·L⁻¹,AST 107.0 U·L⁻¹,γ-谷氨酰转氨酶(γ-GT) 287 U·L⁻¹,TBIL 10.7 μmol·L⁻¹,DBIL 4.4 μmol·L⁻¹,AKP 287 U·L⁻¹,

提示肝功能较前好转,继续予保肝、降酶治疗。治疗5 d后复查:ALT 227.0 U·L⁻¹,AST 64.0 U·L⁻¹,γ-GT 232 U·L⁻¹,TBIL 8.9 μmol·L⁻¹,DBIL 3.5 μmol·L⁻¹,AKP 97.0 U·L⁻¹。11月3日,肝功能指标:ALT 72.0 U·L⁻¹,AST 25.0 U·L⁻¹,γ-GT 174 U·L⁻¹,TBIL 10.8 μmol·L⁻¹,DBIL 4.0 μmol·L⁻¹,AKP 101.0 U·L⁻¹,较前显著好转,予以出院,并嘱患者停用乌灵胶囊。出院后患者继续口服保肝药物,同时服用洛西汀肠溶片治疗精神分裂症,1个月后复查肝功能正常。

2 讨论

2.1 肝损伤不良反应的关联性分析

根据国际医学组织理事会的DILI判断标准^[1],本例患者为轻度肝细胞损伤型肝损伤。患者在联用乌灵胶囊后出现肝功能异常,属于急性起病。对药品不良反应(ADR)与可疑药物进行关联性分析评价^[1]:①患者口服常规剂量乌灵胶囊治疗1个月出现肝功能异常,ADR的发生与乌灵胶囊具有时间相关性;②查询国内外数据库,未见乌灵胶囊诱导药物性肝损伤的报道;③停用乌灵胶囊并对症治疗后,患者肝功能恢复正常;此后患者未再使用该药,也未再出现肝功能异常;④临床排除病毒性肝炎和自身免疫性肝病等疾病原因引起肝功能异常的可能;⑤患者长期服用度洛西汀肠溶片,期间肝功能正常,但与乌灵胶囊联用后出现肝损伤,不排除乌灵胶囊与度洛西汀肠溶片联用或产生药物相互作用,而导致肝功能异常的可能。综上,乌灵胶囊与肝功能异常的关联性评价结果为很可能。同时采用Roussel Uclaf因果关系评估法(RUCAM)^[2]进行关联性评价,乌灵胶囊和度洛西汀肠溶片的RUCAM评分分别为7分和5分,结果为很可能和可能。

2.2 乌灵胶囊联合度洛西汀肠溶片致DILI的可能机制

乌灵胶囊主要成分为乌灵菌粉,通过增加γ-氨基丁酸(GABA)来抑制神经递质,用于治疗焦虑不安和抑郁等疾病^[3]。国内外数据库中未见乌灵胶囊诱导药物性肝损伤的文献报道。乌灵胶囊Ⅲ期临床试验结果表明,1 905例患者中,仅个别出现大便次数增多、口干、皮疹、头晕等轻微ADR,且均能自行缓解,未见肝肾脾及心脏异常改变^[4]。刘玉亭等^[5]研究发现,乌灵胶囊能够改善丙戊酸钠致肝细胞的炎症反应,降低大鼠血清AKP、ALT和AST水平,说明乌灵胶囊具有肝脏保护作用。

本例患者长期口服度洛西汀肠溶片治疗精神分裂,服药期间肝功能正常,1个月前加用乌灵胶囊后出现轻度肝损伤。度洛西汀是选择性5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)再摄取的强抑制药,与GABA受体无明显亲和力^[6]。研究发现乌灵胶囊能提高血清中5-HT和NE的含量^[7,8],因此当两药联用后,血清5-HT和NE浓度可能会进一步增加。5-HT和NE均具有诱导肝损伤的潜力。5-HT能引起肝代谢异常,促进肝脏脂肪变性、炎性反应和活性氧的水平升高,加

重肝损伤^[9,10];同时 5-HT 能促进肝星状细胞活化和增值,抑制神经生长因子诱导的细胞凋亡,促进肝纤维化的发生发展,长期肝纤维化会诱导肝硬化^[11];5-HT 还能减少肝脏血流和 CD8⁺T 淋巴细胞募集,降低对肝炎病毒清除,进一步损伤肝细胞^[12]。NE 能促进肝星状细胞增殖,抑制其凋亡,促进肝纤维化发生^[13];刘娜等^[14]研究显示,NE 能促进肝脏炎症程度,提高细胞的自噬体和凋亡小体水平,促进非酒精性脂肪肝大鼠肝脏疾病的进展。综上分析,推测乌灵胶囊与度洛西汀联用,导致血清 5-HT 和 NE 浓度大幅增加,继而导致肝损伤的发生。

2.3 临床用药建议

乌灵胶囊具有补肾健脑、养心安神、益气养血的功效,临床上使用该药广泛,因此应严格把握乌灵胶囊的适应证、降低 ADR 风险。乌灵胶囊说明书中 ADR 尚不明确,有待进一步补充完善。

患者一旦发生 DILI,要立即停用可疑药物,根据患者的临床症状、体征和肝功能指标选择保肝、降酶及退黄等药物治疗^[1]。本例患者肝损伤发病早期无任何不适症状,仅表现转氨酶不同程度升高。因此要定期监测肝功能,当患者出现肝功能异常、乏力、腹胀、纳差、皮肤发黄等不适时应立即停药,并给予对症处理,以避免严重肝功能损伤事件的发生。

参 考 文 献

- 1 陈诗琪, 郑蕊, 李幼平, 等. 不良反应因果关系判定方法对上市后中成药安全性评价的指导意义[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(10): 1729-1733
- 2 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 257-274
- 3 赵聪格, 苏秀霞, 张涛, 等. 乌灵胶囊临床应用的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(5): 135
- 4 尹东辉, 张晶, 刘纯莉. 乌灵胶囊的临床应用进展[J]. 中

- 国新药杂志, 2011, 20(16): 1530-1533, 1562
- 5 刘玉亭, 曹博群, 贾晨, 等. 乌灵胶囊对丙戊酸钠治疗戊四唑诱导癫痫大鼠致肝损伤的影响[J]. 华西药理学杂志, 2018, 33(1): 34-36
- 6 孙振晓, 于相芬. 度洛西汀不良反应近况文献概述[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2019, 25(2): 116-119
- 7 王怀坤. 乌灵胶囊联合曲唑酮治疗苯二氮类药物依赖性睡眠障碍疗效观察[J]. 天津药学, 2021, 33(3): 54-57
- 8 高仲录, 索江海, 郑万里. 乌灵胶囊联合圣约翰草提取物片治疗脑梗死后抑郁的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3143-3147
- 9 Nocito A, Dahm F, Jochum W, et al. Serotonin mediates oxidative stress and mitochondrial toxicity in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Gastroenterology, 2007, 133(2): 608-618
- 10 Fu J, Ma S, Li X, et al. Long-term stress with hyperglucocorticoidemia-induced hepatic steatosis with VLDL overproduction is dependent on both 5-HT₂ receptor and 5-HT synthesis in liver[J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(2): 219-234
- 11 Ruddell RG, Oakley F, Hussain Z, et al. A role for serotonin (5-HT) in hepatic stellate cell function and liver fibrosis [J]. Am J Pathol, 2006, 169(3): 861-876
- 12 Lang PA, Contaldo C, Georgiev P, et al. Aggravation of viral hepatitis by platelet-derived serotonin [J]. Nat Med, 2008, 14(7): 756-761
- 13 阳乔, 张曜文, 刘红艳, 等. 去甲肾上腺素对大鼠肝星状细胞作用的实验研究[J]. 中华肝病杂志, 2008, 16(11): 844-848
- 14 刘娜, 董春霞, 赵红伟. 去甲肾上腺素对非酒精性脂肪肝大鼠自噬和凋亡的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(6): 805-809

(2022-03-03 收稿 2022-07-01 修回)

《药物流行病学杂志》欢迎订阅 欢迎投稿

《药物流行病学杂志》1992 年创刊,为科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,湖北优秀期刊,由湖北省药品监督检验研究院、中国药学会、武汉大学中南医院共同主办,是此新兴边缘学科在我国乃至亚洲第一本公开发行的专业期刊,为国内各大数据库和《国际药学文摘》等收录,2009 年被遴选进入 WHO 西太平洋地区医学索引。设有临床用药与评价、药物警戒与安全用药、分子流行病学与个性化治疗、药品风险管理、药物利用与药物经济学、临床药师与用药监护、述评·综述·论坛、病例报道·病案分析、消息·资料及其他根据需要滚动刊出的专题栏目;大 16 开本,72 页,每月 15 日出版,2022 年每期定价 12 元,全年 144 元。国内统一刊号:CN42-1333/R,邮发代号 38-187。漏订者可向编辑部补订。编辑部地址:湖北省武汉市武昌区东湖路 169 号武汉大学中南医院 9 号楼,邮编:430071;电话:027-67812505。杂志网址: <http://ywlx.cnjournals.org>; 电子信箱: ywlx@ijournals.cn。欢迎踊跃投稿!

该刊早在 2003 年就开设杂志独立网站,改造工作流程,自行设计开发了远程稿件处理系统,大大加快了稿件审理流转速度,方便了与作者的信息交互,打破专家地域局限,增加了一批国际编委,权威的审稿专家网络和便捷的信息传递系统,保证了杂志对重要基金项目产文等优质稿件的快速审理和优先及时发表;同行评价水平高,审结周期短,编辑部承诺:在作者密切配合下,80 天内可获知稿件处理结果;省、部级基金或重要成果的首发论文 60 天左右内刊登;国家级基金首发论文 30 天左右刊登。