

细辛脑片致严重肝损伤 1 例

冉珊, 方忠宏*, 龚源, 谷彤彤, 顾董事, 张军, 方欢(复旦大学附属金山医院临床药理学, 上海 201508)

关键词: 细辛脑片; 药物性肝损伤; 不良反应; 合理用药

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)21-2657-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.21.017

引用本文: 冉珊, 方忠宏, 龚源, 等. 细辛脑片致严重肝损伤 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(21): 2657-2658.

1 病例资料

患者, 女, 69 岁, 3 d 前无明显诱因出现“纳差、黄疸、乏力、厌油腻, 上腹胀痛不适”等症状, 于 2019 年 9 月 23 日入院。无明显咳嗽、咳痰, 无恶心、呕吐, 无低热盗汗, 无呕血黑便, 无头晕、腹泻, 无关节疼痛、口腔溃疡, 无意识障碍, 无四肢抽搐等。血常规示丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)838 U·L⁻¹; 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)740 U·L⁻¹, 其他见表 1。乙型肝炎病毒 6 项及丙型肝炎病毒抗体无异常; 磁共振示慢性胆囊炎, 右肾囊肿。查体示巩膜黄染, 诊断为“急性重症肝炎”。

患者无肝脏疾病史, 无饮酒史, 故考虑为药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI), 临床药师详尽查证了患者的用药史。患者自 2016 年 1 月因高血压口服缬沙坦, 每次 40 或 80 mg, 每天 1 次。2019 年 3 月因脑萎缩口服奥拉西坦(湖南健朗药业, 批号: 1904150), 每次 1 粒, 每天 2 次, 并将抗高血压药改用为依那普利叶酸片(深圳奥萨制药, 批号: 20190209; 规格: 每片 5 mg/0.4 mg), 每次 1 粒, 每天 1 次。患者于 2019 年 6 月 14 日因陈旧性肺结节就诊, 并开始口服补肺活血胶囊(广州雷允上药业, 批号: 011914; 规格: 每粒 0.35 g), 每次 4 粒, 每天 3 次; 细辛脑片(江苏吉贝尔药业股份有限公司, 批号: 190401; 规格: 每片 30 mg), 每次 2 片, 每天 3 次, 直至本次住院。住院前因腹胀, 口服健胃消食片(江中药业, 批号: 19051007), 每次 1 粒, 每天 3 次, 共 2 d。

药师依据用药史与发生肝生化异常情况的时间相关性分析: 健胃消食片是在肝损伤症状(腹胀)出现后所用, 不需考虑; 缬沙坦、奥拉西坦、马来酸依那普利叶酸片使用时间已久, 不作为重要病因考虑。而近期用药细辛脑片与补肺活血胶囊可能

为 DILI 的重要病因。根据临床查证数据, 能确定的中药致 DILI 所占比例仅 3.3%。本例细辛脑片致肝损伤的可能性为大, 推断为细辛脑片导致的特异性 DILI。临床诊断亦如此。药师将情况进行分析, 告诉患者可能的病因, 警示安全用药。

患者住院后即停用细辛脑片, 予还原型谷胱甘肽等治疗, 治疗方案见表 2, 治疗 6 d 后, ALT 下降, 但胆红素升高, 患者对疗效不满意, 予转院。患者住院前后主要肝生化、凝血功能检测结果见表 1 和表 3。

2020 年 1 月 15 日、2 月 3 日电话回访, 患者未再服用细辛脑片和补肺活血胶囊, 健康状况良好, 肝脏未见异常。

表 1 患者肝脏主要生化指标的情况

Tab. 1 Status of liver biochemistry of the patient IU·L⁻¹

日期	肝生化指标						
	ALT	AST	ALP	GGT	TB	DB	TBA
9.23	838.0	740.0	491.0	235.0	252.0	145.0	—
9.24	747.0	753.0	520.0	199.0	289.3	147.6	101.4
9.25	567.0	425.0	499.0	220.0	285.8	144.9	115.2
9.26	421.0	268.0	482.0	230.0	267.9	140.0	136.1
9.28	297.0	173.0	485.0	232.0	380.0	191.8	128.7
参考值	10.0~60.0	8.0~40.0	35.0~104.0	7.0~32.0	4.0~24.0	10.0~10.0	—

注: ALT—丙氨酸氨基转移酶; AST—天门冬氨酸氨基转移酶; ALP—碱性磷酸酶; GGT—γ-谷氨酰转氨酶; TB—总胆红素; DB—直接胆红素; TBA—总胆汁酸; —表示数据缺失。

Note: ALT—alanine transaminase; AST—aspartate aminotransferase; ALP—alkaline phosphatase; GGT—γ-glutamyltransferase; TB—total bilirubin; DB—direct bilirubin; TBA—total bile acid; —represent data missing.

表 2 患者住院期间的药物治疗方案

Tab. 2 Drug treatment for the patient during hospitalization

日期	药品	用法用量
9.23—9.28	复方甘草酸苷	200 mL 静滴 每日 1 次
9.23—9.28	丁二磺酸腺苷蛋氨酸	0.5 g 静滴 每日 1 次
9.23—9.28	还原型谷胱甘肽	0.36 g 静滴 每日 2 次
9.25—9.28	多烯磷脂酰胆碱注射液	930 mg 静滴 每日 1 次
9.26—9.28	门冬氨酸鸟氨酸	25 g 静滴 每日 2 次

基金项目: 上海市临床药学重点专科项目(2019-1229)

作者简介: 冉珊, 女, 硕士, 药师 Tel: (021)57039503 E-mail: selfcare1@163.com

E-mail: 1945096574@qq.com

*通信作者: 方忠宏, 男, 硕士, 主任药师

Tel:

表3 患者肝脏凝血功能相关指标

Tab. 3 Liver coagulation function indicators of the patient

日期	凝血功能指标				
	Alb/g·L ⁻¹	PA/mg·L ⁻¹	AT/%	INR	Fbg/g·L ⁻¹
9.23	—	—	—	1.54	—
9.24	31	48	45	1.72	1.22
9.25	31	52	49	1.78	1.43
9.26	29	50	44	1.54	1.41
9.28	32	54	44	1.57	2.09
参考值	35~52	200~400	80~120	0.8~1.2	2.0~4.0

注: Alb-白蛋白; PA-前白蛋白; AT-抗凝血酶活性; INR-国际标准化比值; Fbg-纤维蛋白原; —表示数据缺失。

Note: Alb-albumin; PA-prealbumin; AT-antithrombin; INR-international standard ratio; Fbg-fibrinogen; —represent data missing.

2 讨论

患者近期突发肝生化异常,既往无肝脏疾病史,病毒性肝炎与自身免疫性指标均为阴性,且无感染、溶血、酒精等因素影响,故考虑为DILI。依据患者的临床表现及检验结果,据RUCAM量表评分为6分,为很可能,结果见表4。参考《药物性肝损伤诊治指南》,诊断为重度DILI。从肝损伤的严重性和突发性来看,患者为不可预测的特异性DILI。据患者9月23日住院前肝生化指标:总胆红素252 IU·L⁻¹,直接胆红素145 ALT 838 IU·L⁻¹,INR 1.54等均明显异常,提示肝功能明显受损,为重症肝损伤。该患者ALT急剧升高(>500 IU·L⁻¹),提示有大量肝细胞损伤,可见于急性DILI。白蛋白和前白蛋白二者水平皆低下,说明患者肝损伤的严重性,且住院期间前白蛋白升高不明显,提示预后差。凝血酶原时间延长、直接胆红素明显升高提示为近期发生肝功能损伤的严重性。

表4 RUCAM 因果关系评分表

Tab. 4 RUCAM causal rating scale

计分项目	评分理由	分值
服药至起病时间	初次用药 5~90 d	+2
停药后病程	ALP<180 d 内下降<50%ULN	+1
危险因素	无饮酒	+0
年龄	≥55 岁	+1
其他药物	有合并用药且时间有提示性	-1
其他原因	完全排除组I*及组II**	+2
既往信息	有文献报告,但药签中无说明	+1
药物再刺激	未做或无法判断	+0
总分		6

注: *组I包括甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒(急性)、胆道梗阻、酗酒、新近发生过低血压(休克肝); **组II包括自身免疫性肝病、巨细胞病毒、EB病毒、疱疹病毒感染。

Note: *group I included hepatitis A virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus(acute), biliary obstruction, alcoholism, newly occurred hypotension (shock liver); **group II included autoimmune liver disease, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes virus infection.

细辛脑,又名细辛醚,是天南星科植物菖蒲挥发油中的主要活性成分,其有3种同分异构体,即 α -细辛脑、 β -细辛脑、 γ -细辛脑。临床上使用较为广泛的为 α -细辛脑,即反式2,4,5-三甲氧基-1-丙烯基苯,其适应证为支气管炎和支气管哮喘。经文献查阅,日本在70年代首次人工合成细辛脑,国内以 α -细辛脑为活性成分的制剂于80年代上市,包括细辛脑片和细辛脑注射液等,主要用于治疗支气管炎、肺炎、慢性阻塞性肺部疾病等。检索国外相关网站,仅查到了欧洲有以细辛脑为主要成分的草药上市。而细辛脑片在国内从上市到现在已经30多年了,随着临床应用的增加,其不良反应的报道也逐渐增加。但是无论是细辛脑片还是细辛脑注射液的说明书中其不良反应均未见肝损伤,仅在注意事项中提示“肾功能严重障碍时慎用”。通过查阅文献发现临床有细辛脑片、注射液致肝功能损害的报道。且国外细辛脑的动物毒理学研究表明无论是单剂量的 α -细辛脑(156 mg·kg⁻¹)或 β -细辛脑(52 mg·kg⁻¹),还是连续剂量(总剂量约为1 mg)腹腔注射给药,在单剂量给药后的第10个月或连续剂量给药后的第13个月,小鼠体内都出现肝细胞瘤。此外, α -细辛脑和 β -细辛脑对人肝细胞THLE-2也表现出细胞毒性,提示细辛脑对肝脏的毒性。

目前细辛脑片主要是从挥发油含量较高的菖蒲属草药中提取及人工合成。但由于从菖蒲中提取的 α -细辛脑含量较低,挥发油成分复杂,提纯困难,加之药源有限,很难用于工业化生产,故现在多使用化学的方法合成。细辛脑片中杂质主要为 β -细辛脑,杂质的含量是造成不良反应的重要原因之一。且细辛脑注射液在配制、灭菌以及放置过程中,降解产物 β -细辛脑的增加可能也会影响其安全性。细辛脑难溶于水,注射剂中均加入助溶剂,如吐温80、乙醇、苯甲醇等,亦增加了不良反应的发生。除了细辛脑自身因素,患者个体情况也是发生DILI的重要原因。患者为老年女性,药物代谢及排泄能力减弱,易使具有药理活性的代谢产物蓄积而中毒。且同时服用马来酸依那普利片,补肺活血胶囊,有可能产生药物间相互作用,药物之间相互竞争或抑制代谢酶的作用位点,改变细辛脑的代谢进程,致不良反应加重。

综上所述,本研究报道的细辛脑片可能致新的严重的不良反应——DILI,值得引起重视。希望有关部门及医务人员重视其用药安全。

收稿日期: 2020-03-05

(本文责编: 李艳芳)