

华蟾素胶囊致药物性肝损伤 1 例

曹赛勇, 任伟芳, 方忠宏, 胡庭发* (复旦大学附属金山医院, 上海 201508)

关键词: 华蟾素; 药物性肝损伤; 不良反应

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)04-0542-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.04.017

引用本文: 曹赛勇, 任伟芳, 方忠宏, 等. 华蟾素胶囊致药物性肝损伤 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 542-543.

1 病例资料

患者, 女, 73 岁, 因“肠 MT 术后 5 年余, 肝功能指标异常 1 月余”于 2020 年 12 月 24 日住院。因为无肝疾病史与其他证据, 诊断为肝功能不全, 药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)可能。依据为近来服用华蟾素胶囊, 1 个月前开始出现乏力纳差, 肝生化总胆红素(total bilirubin, TBil) $31.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 直接胆红素(direct bilirubin, DBil) $7.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 总胆汁酸(total bile acid, TBA) $15.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) $162 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) $125 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) $140 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, γ -谷氨酰基转移酶(γ -glutamyltransferase, GGT) $148 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。患者病历记录, 2020 年 11 月 24 日肝生化 ALT $117 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, AST $120 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, ALP $142 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, GGT $188 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。临床药师对患者进行用药调查, 发现患者近期持续服用华蟾素胶囊(陕西东泰制药有限公司, 批号: 010400661)2 粒 po tid 至住院, 服用 65 d。近 1 个月加用护肝片(四川迪菲特药业有限公司, 批号: 200803)3 片 po tid。药师给予患者用药宣教, 嘱停用该 2 种药。患者既往有高血压病史 20 年, 一直在服用氨氯地平片。

住院后, 嘱停用原药物, 予口服多烯磷脂酰胆碱 228 mg tid, 熊去氧胆酸 0.5 g bid 治疗, 行相关检查。2020 年 12 月 25 日肝生化等, TBil $22.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, DBil $6.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, TBA $16.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, ALT $86 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, AST $85 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, ALP $114 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, GGT $185 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, 白蛋白 $35 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 前白蛋白 $187 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 国际标准化比

值 1.12, 纤维蛋白原 $2.86 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。2020 年 12 月 30 日行自身免疫指标全套检查, 抗环瓜氨酸肽抗体等皆无异常, 肝生化 TBil $21.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, DBil $5.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, TBA $6.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, ALT $51 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, AST $43 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, ALP $107 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, GGT $167 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, 白蛋白 $33 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 前白蛋白 $206 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 肝功能好转明显, 无不适, 出院。出院诊断: ①DILI; ②肠癌术后; ③高血压 3 级。患者出院约 2 月后, 临床药师对患者进行电话随访, 患者自述未再用华蟾素胶囊, 身体情况良好。

2 讨论

华蟾素胶囊是由干蟾皮制成的肠溶胶囊剂, 含 5-羟色胺吡啶类生物碱等, 药品批文为国药准字 Z20050846, 属中成药。说明书内容如下: 功能主治为解毒、消肿和止痛, 用于中、晚期肿瘤, 慢性乙型肝炎等症; 用法用量为口服每次 2 粒, 每日 3~4 次; 不良反应(adverse reaction, ADR)为尚不明确; 禁忌为尚不明确。

患者因“肠 MT 术后”, 服用华蟾素胶囊, 即有肝损伤, 但患者无肝疾病史, 住院后的检查也未发现其他疾病原因, 用药调查不支持其他药物, 停用华蟾素胶囊后, 肝生化指标很快好转。患者的肝损伤发生与华蟾素胶囊的用药在时间上有明确的相关性, 因果关系明确, DILI 的时间顺序合理, 故认为华蟾素胶囊致 DILI。根据国家药品不良反应中心和《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》对其 ADR 评分, 见表 1。按国家规定的 ADR 关联性评价的依据: 满足其余 3 条, 其华蟾素胶囊 DILI 为“可能”。

基金项目: 上海市临床药学重点专科项目(2019-1229)

作者简介: 曹赛勇, 男, 药师 E-mail: 359578473@qq.com

*通信作者: 胡庭发, 男 E-mail: 155226@qq.com

表 1 ADR 的关联性评价情况

Tab. 1 Relevance evaluation of ADR

评价内容	相关性
1.用药与不良反应的出现有合理的时间关系	是
2.反应符合该药已知的不良反应类别	—
3.停药或减量后, 反应消失或减轻	是
4.再次使用可疑药品后再次出现同样反应	—
5.反应不可用并用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的 影响来解释(排除其他原因)	是

以“华蟾素”合并“药物性肝损伤”为关键词在中国知网进行文献检索, 未见报告。但有研究报告表明, 用华蟾素胶囊治疗 6 个月后, 治疗组肝生化的 ALT、AST 和 GGT 水平较治疗前明显降低($P<0.05$)。另有报告显示华蟾素的 ADR 见于其注射剂, 表现为局部静脉反应和药物过敏反应。以 Huachansu Capsule 为关键词从 PubMed 检索发现 4 篇文章, 皆为其疗效的研究, 无 DILI 内容。故华蟾素肝损伤的报告至今未见。此外,

根据其说明书中 DILI 相关内容, 故判为新的 ADR。

患者住院前 DB $7.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, TBA $15.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 提示其肝损伤比较严重, TBA 为肝损伤的敏感指标, DB 正常值为 $0\sim 3.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 一般肝损伤不会有 DB 的升高。研究表明, 只有 $>50\%$ 的肝脏排泄能力丧失时, 血液中 DB 水平才会升高。在进行用药调查与用药教育, 嘱及时停用药物后, 患者肝生化指标迅速好转, 说明华蟾素导致 DILI 的可能性很大。药师对患者建议: 不宜再用该药, 非甾体抗炎药也不宜使用。

该 ADR 报告提示, 临床上在使用华蟾素胶囊时, 要注意发生 DILI 的可能, 一旦发现, 及时停药, 对已有肝损伤的高危人群尤其要重视, 以保证用药安全。

收稿日期: 2021-04-23

(本文责编: 李艳芳)