

头孢西丁钠致药物性肝损伤 1 例

王琦, 蒋英蓝, 邓小利, 刘婷, 李洁, 李荣, 曾敬怀* (四川省泸州市人民医院药剂科, 四川 泸州 646000)

中图分类号: R994.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)05-0666-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.05.037

1 病例资料

患者, 男, 64 岁, 1 年来无明显诱因出现剑突下隐痛。2015 年 4 月 2 日凌晨 6 点左右患者出现剑突下疼痛突然加重并很快呈持续性的全腹疼痛, 遂至当地医院就诊。患者既往体质良好, 无食物、药物过敏史。体格检查: 体温 36.6 °C, 脉搏每分钟 85 次, 呼吸每分钟 21 次, 血压 119/82 mmHg。血常规: 外周血白细胞计数 $6.34 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞百分率 88.14%。心、肺、肝、胰、脾、肾及四肢检查未见明显异常。腹部平片示空腔脏器穿孔; 左上腹部分小肠扩张, 积气。腹部 B 超示胆总管上段增宽; 腹盆腔少量积液。诊断为: 十二指肠球部溃疡穿孔; 急性全腹膜炎。

4 月 2 日开始给予注射用头孢西丁钠 2.0 g, 加入 0.9%氯化钠注射液 100 mL, 静脉滴注, 每天 3 次。同时给予注射用泮托拉唑钠 80 mg, 加入 0.9%氯化钠注射液 100 mL, 静脉滴注, 每天 1 次。患者于 4 月 2 日入院前检测肝功能: 谷丙转氨酶 (ALT) $18 U \cdot L^{-1}$ (参考范围 5~40 $U \cdot L^{-1}$), 谷草转氨酶 (AST) $26 U \cdot L^{-1}$ (参考范围 8~40 $U \cdot L^{-1}$), γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT) $23 U \cdot L^{-1}$ (参考范围 7~50 $U \cdot L^{-1}$), 其他指标均正常。4 月 6 日第 2 次检测肝功能: ALT $20 U \cdot L^{-1}$, AST $23 U \cdot L^{-1}$, γ -GT $83 U \cdot L^{-1}$, 临床建议用药观察。4 月 9 日第 3 次检测肝功能: ALT $98 U \cdot L^{-1}$, AST $41 U \cdot L^{-1}$, γ -GT $120 U \cdot L^{-1}$ 。患者已出现肝损伤, 立即停用头孢西丁钠。4 月 10 日给予多烯磷脂酰胆碱注射液 930 mg, 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL, 静脉滴注, 每天 1 次。4 月 12 日第 4 次检测肝功能: ALT $53 U \cdot L^{-1}$, AST $24 U \cdot L^{-1}$, γ -GT $84 U \cdot L^{-1}$ 。4 月 13 日停用多烯磷脂酰胆碱注射液。4 月 14 日停用所有药物, 第 5 次检测肝功能: ALT $22 U \cdot L^{-1}$, AST $27 U \cdot L^{-1}$, γ -GT $38 U \cdot L^{-1}$, 血常规: 外周血白细胞计数 $5.30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性粒细胞百分率 62.70%。患者精神状态良好, 无腹

痛、腹胀、恶心呕吐等症状, 患者出院。

2 讨论

患者因急性全腹膜炎给予头孢西丁钠抗炎治疗, 4 月 2 日用药前患者检测肝功能正常, 4 月 6 日检测肝功能: γ -GT 升高。4 月 9 日检测肝功能: ALT、AST、 γ -GT 均升高。立即停用头孢西丁钠, 继续使用注射用泮托拉唑钠。4 月 10 日给予多烯磷脂酰胆碱注射液进行保肝治疗。4 月 14 日患者肝功能基本恢复正常。根据药物不良反应关联性评价原则, 肝损伤很可能是由于头孢西丁钠所致。

肝脏是人的重要器官, 主管药物的代谢和转化, 各种有害因素均可引起肝损伤, 主要有化学性肝损伤、免疫性肝损伤、酒精性肝损伤及药物性肝损伤 (drug induced liver injury, DILI) 等。其中因药物及其代谢产物产生机体不良反应或机体对药物产生过敏反应, 而对肝脏造成的损伤, 临床上常称之为 DILI。

目前 DILI 的诊断尚缺乏特异性指标, 而我国对 DILI 的诊断标准中, 具备其中 2 条: 在发病前有明确用药史, 且用药后大多 1~4 周出现肝损伤表现; 具有肝细胞损伤的临床征象即可考虑 DILI。本例患者出现的肝损伤, 属于头孢西丁钠引起的 DILI。发生的可能机制是, 药物经细胞色素 P450 在肝脏氧化或还原代谢, 在代谢过程中产生很多活性代谢产物, 通常与肝脏内的谷胱甘肽结合而解毒, 头孢西丁在机体内产生有毒的活性代谢产物, 耗竭了肝内的谷胱甘肽, 最终造成肝细胞损伤; 或是头孢西丁作为小分子物质进入机体, 与体内某些蛋白质合成抗原而刺激机体产生抗体, 引起致敏肥大细胞释放一系列炎性物质, 最终引起肝细胞损伤。随着临床上新药的不断应用及推广, 越来越多的药物在使用过程中均可引起不同程度的肝损伤, 其发病率也呈逐年上升的趋势, 死亡率颇高。

(下转第 682 页)

作者简介: 王琦, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0830)2295013
Tel: (0830)2295013 E-mail: 2580816889@qq.com

E-mail: 8927935@qq.com *通信作者: 曾敬怀, 女, 副主任药师

- Springer, 2014: 1-5.
- [32] SUN X F, WANG H H, JING Z X, et al. Hemicellulose-based pH-sensitive and biodegradable hydrogel for controlled drug delivery [J]. Carbohydr Polym, 2013, 92(2): 1357-1366.
- [33] LI S, YAN H, HUANG Z K. Effect and mechanism of action of aspirin induced apoptosis of human cervical cancer cell lines Hela [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2012, 32(9): 675-678.
- [34] YE Q, SUN X F, JING Z X, et al. Preparation of pH-sensitive hydrogels based on hemicellulose and its drug release property [J]. Mod Chem Ind(现代化工), 2012, 32(5): 62-66.
- [35] ISLAM A, YASIN T. Controlled delivery of drug from pH sensitive chitosan/poly (vinyl alcohol) blend [J]. Carbohydr Polym, 2012, 88(3): 1055-1060.
- [36] ISLAM A, YASIN T, BANO I, RIAZ M. Controlled release of aspirin from pH-sensitive chitosan/poly(vinyl alcohol) hydrogel [J]. J Appl Polym Sci, 2012, 124(5): 4184-4192.
- [37] WANG C, JAVADI A, GHAFARI M, et al. A pH-sensitive molecularly imprinted nanospheres/hydrogel composite as a coating for implantable biosensors [J]. Biomaterials, 2010, 31(18): 4944-4951.
- [38] HUYNH C T, NGUYEN M K, HUYNH D P, et al. pH/temperature-sensitive 4-arm poly(ethylene glycol)-poly(amine urethane) copolymer hydrogels [J]. Polymer, 2010, 51(17): 3843-3850.
- [39] SEO S H, HAN H D, NOH K H, et al. Chitosan hydrogel containing GM-CSF and a cancer drug exerts synergistic anti-tumor effects via the induction of CD8+ T cell-mediated anti-tumor immunity [J]. Clin Exp Metastasis, 2009, 26(3): 179-187.
- [40] LO Y L, HSU C Y, LIN H R. pH- and thermo-sensitive pluronic/poly(acrylic acid) in situ hydrogels for sustained release of an anticancer drug [J]. J Drug Target, 2013, 21(1): 54-66.
- [41] HUYNH C T, NGUYEN M K, KIM J H, et al. Sustained delivery of doxorubicin using biodegradable pH/temperature-sensitive poly(ethylene glycol)-poly(β -amino ester urethane) multiblock copolymer hydrogels [J]. Soft Matter, 2011, 7(10): 4974-4982.
- [42] RAO S Q, XU Z S, LU G H. Preparation and application of magnetic sensitive hydrogel [J]. New Chem Materials(化工新型材料), 2013, 41(11): 187-189.
- [43] LIAO P, CHEN Y Z, LYU Z F. Application of intelligent hydrogels for drug pulstile controlled release [J]. Chin J Mod Drug Appl(中国现代药物应用), 2009, 3(18): 180-182.
- [44] LIU T Y, HU S H, LIU T Y, et al. Magnetic-sensitive behavior of intelligent ferrogels for controlled release of drug [J]. Langmuir, 2006, 22(14): 5974-5978.
- [45] SONG Y Q M, MANSON J E, LEE I M, et al. Effect of combined folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 on colorectal adenoma [J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(20): 1562-1575.
- [46] ZHANG D, SUN P, LI P, et al. A magnetic chitosan hydrogel for sustained and prolonged delivery of Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of bladder cancer [J]. Biomaterials, 2013, 34(38): 10258-10266.
- [47] 魏亚超. 磁性温敏水凝胶的制备和应用[D]. 河北北方学院, 2011.
- [48] 闫宏吉. 用于肿瘤逆转的新型可注射生物活性水凝胶材料的研究[D]. 哈尔滨工业大学, 2007.
- [49] WANG H, SONG F L, LIU W S, et al. Effects of a chitosan-based hydrogel on tumor growth *in vitro* and *in vivo* study [J]. Periodic Ocean Univ China(中国海洋大学学报: 自然科学版), 2015, 57(3): 87-92.
- [50] KOEHLER K C, ALGE D L, ANSETH K S, et al. A Diels-Alder modulated approach to control and sustain the release of dexamethasone and induce osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells [J]. Biomaterials, 2013, 34(16): 4150-4158.
- [51] MOYSAN E, GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ Y, LAUTRAM N, et al. An innovative hydrogel of gemcitabine-loaded lipid nanocapsules: when the drug is a key player of the nanomedicine structure [J]. Soft Matter, 2014, 10(11): 1767-1777.
- [52] BILIA A, CARELLI V, COLO G D, et al. *In vitro* evaluation of a pH-sensitive hydrogel for control of GI drug delivery from silicone-based matrices [J]. Int J Pharm, 1996, 130(1): 83-92.
- [53] XI Y, LI L, TAN Y. Synthesis and the drug release properties of poly(acrylamide-co-glycosylallylamide) hydrogels [J]. J Biomed Eng(生物医学工程学杂志), 2007, 24(3): 603-606.
- [54] GE J, NEOFYTOS E, CAHILL T J, et al. Drug release from electric-field-responsive nanoparticles [J]. Acs Nano, 2012, 6(1): 227-233.

收稿日期: 2015-08-16

(上接第 666 页)

头孢西丁为头霉素抗菌药物,其抗菌作用类似于二代头孢菌素,说明书和文献报道不良反应有消化道反应(肠炎、恶心等)、血液系统反应(血栓性静脉炎、血细胞减少)以及过敏反应(皮疹、瘙痒、呼吸困难、嗜酸性粒细胞增多等),实验室检查异常(一过性转氨酶及胆红素升高)。以“cefoxitin and liver injury”、“cefoxitin and DILI”为检索词检索 PubMed 数据库,1989 年 Takegosh 等报道头孢西丁的过敏反应可致轻度肝功能障碍,未检索到头孢西丁引起 DILI 的相关报道。以“头孢西丁钠和肝损伤”、“头孢西丁钠和药物性肝损伤”为检索词检索中国知网(CNKI)期刊全文数据库、万方数据、维普期刊资源整合服务平台等,均没有

检索到头孢西丁钠引起 DILI 的相关报道。以相同方式检索其他头霉素类药物,未见其他头霉素类药物致 DILI 的报道。相较于头霉素类药物,其他头孢菌素类药物致 DILI 的报道比较多见,如江红接报道头孢哌酮舒巴坦钠,邵晓冬等报道头孢氨苄,陈英杰等报道头孢拉定,张俊忠等报道头孢曲松等。

本病例提醒临床医师,需关注头孢西丁钠引起的 DILI,用药过程中严密观察病情变化,一旦发现患者出现 DILI 后及时停用药物,并给予保肝治疗,且用药前需详细询问患者过敏史,对头孢类过敏者禁用。本例患者停用头孢西丁钠后积极保肝治疗,患者疾病好转。

收稿日期: 2015-12-07