

• 临床研究 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.07.029

跌打生骨胶囊致重度药物性肝损伤的临床研究*

谢欠¹, 陈因², 廖玉芳¹, 李娜^{1△}

1. 重庆市黔江中心医院药学部, 重庆 409099; 2. 中国药业杂志社, 重庆 400014

摘要:目的 分析 1 例服用跌打生骨胶囊致重度药物性肝损伤患者的不良反应。方法 应用 Roussel Uclaf 因果关系评估法和 Karch-Lasagna 评价方法进行关联性评价, 并通过文献检索对跌打生骨胶囊致肝损伤的可能原因进行分析。结果 该患者无肝脏基础疾病史, 在单一服用跌打生骨胶囊后出现严重肝损伤。跌打生骨胶囊与肝损伤的因果关系为“很可能”。文献检索提示肿节风、丹参和延胡索可能是导致肝损伤的主要原因。结论 临床使用跌打生骨胶囊时, 应注意内在成分, 关注疗程, 特别是在用药的前 3 个月应加强生化指标检测, 发生肝损伤后应及时停药, 并积极对症处理。

关键词:跌打生骨胶囊; 药物性肝损伤; 严重不良反应; 肝功能; 文献复习

中图分类号: R994.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)07-0996-03

Clinical study of severe drug induced liver injury caused by Dieda Shenggu Capsule*

XIE Qian¹, CHEN Nan², LIAO Yufang¹, LI Na^{1△}

1. Department of Pharmacy, Qianjiang District Central Hospital, Chongqing 409009, China;

2. China Pharmaceuticals Magazine Agency, Chongqing 400014, China

Abstract: Objective To analyze the adverse reactions in a case of severe drug-induced liver injury caused by taking Dieda Shenggu Capsules. **Methods** The Roussel Uclaf causality assessment method and Karch-Lasagna evaluation method were used for conducting the correlation evaluation, and the possible causes of liver injury caused by Dieda Shenggu Capsules were analyzed through literature retrieval. **Results** The patient had no history of liver underlying disease and developed severe liver injury after taking Dieda Shenggu Capsules alone. The causal correlation between Dieda Shenggu Capsules and liver injury is “very possible”, and sarcandrae herba, salvia miltiorrhiza and rhizoma corydalis may be the main causes of liver injury. **Conclusion** In clinical use of Dieda Shenggu Capsules, attention should be paid to the internal components and course of treatment, especially the biochemical detection should be strengthened in the first 3 months of medication, the drug should be discontinued in time after liver injury occurs, and actively conduct symptomatic treatment.

Key words: Dieda Shenggu Capsules; drug induced liver injury; severe adverse reaction; liver function; literature review

药物性肝损伤是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药物、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤^[1]。药物性肝损伤是最常见和最严重的药物不良反应, 重者可致急性肝衰竭甚至死亡。本文介绍 1 例跌打生骨胶囊致重度药物性肝损伤的病例, 以期引起临床重视。

1 临床资料

患者, 男, 50 岁, 因“眼黄、尿黄, 伴阵发性腹胀不适 4 d”于 2022 年 10 月 25 日来院就诊。急诊生化报告显示, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)1 422 U/L、天门冬

氨酸氨基转移酶(AST)916 U/L、碱性磷酸酶(ALP)116 U/L、谷氨酰转肽酶(GGT)172 U/L、总胆红素(TBil)93.9 μmol/L、直接胆红素(DBil)87.9 μmol/L; 腹部超声显示胆囊壁增厚, 稍毛糙, 胆囊可疑息肉样附着物。以“肝功能不全”收入消化内科。患者既往体健, 无肝炎史, 否认食物和药物过敏史, 吸烟 10 余年, 20 支/d, 少量饮酒史。入院前 2 个月, 患者因“右手小拇指机械伤”一直口服跌打生骨胶囊 2.7 g (每天 1 次, 山东仙河药业有限公司, 批号 0096001)。

入院查体显示, 患者神志清楚, 体温 36.5 °C, 脉搏 70 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 102/71 mmHg

* 基金项目: 重庆市黔江区科学技术局科技计划项目(黔科计 2021014, 黔科计 2022037)。

作者简介: 谢欠, 女, 主管药师, 主要从事临床药学研究。△ 通信作者, E-mail: 87528538@qq.com。

(1 mmHg=0.133 kPa); 巩膜黄染, 全身皮肤黄染, 未见瘀斑, 无肝掌及蜘蛛痣; 腹软, 全腹无压痛、反跳痛及肌紧张, Murphy 征阴性, 全腹未扪及肿块, 肝脾未触及; 肝区无叩痛, 无移动性浊音。辅助检查: 甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒血清学检测均为阴性, 自身免疫系统相关抗体检查均为阴性。

该患者无肝脏基础疾病史, 单药口服跌打生骨胶囊 2 个月后发现肝损伤, 与用药有合理的时间关联性。肝炎病毒血清学、自身免疫抗体及影像学等检查结果基本排除肝损伤与患者原有疾病有关。考虑患者由跌打生骨胶囊引起的药物性肝损伤可能性大。根据患者血清 TBil ≥ 5 倍正常值上限 (ULN, 5.0 mg/dL 或 85.5 $\mu\text{mol/L}$), 需住院治疗, 判定为重度肝损伤^[1-2]。遂嘱患者立即停用跌打生骨胶囊, 并给予保肝药物治疗。

2022 年 10 月 26 日, 给予患者复方甘草酸苷片、注射用还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱注射液、茵栀黄颗粒行保肝退黄等治疗。住院期间多次复查肝功能, 自停药后相关指标逐渐下降。2022 年 11 月 17 日黄疸明显好转, 复查肝功能, ALT 202 U/L、AST 158 U/L、ALP 118 U/L、GGT 257 U/L、TBil 87.0 $\mu\text{mol/L}$ 、DBil 69.5 $\mu\text{mol/L}$, 应患者要求, 予以出院。出院后继续口服谷胱甘肽片、茵栀黄颗粒。随访 2 个月, 每月复查肝功能, 患者肝酶、胆红素水平逐渐下降。2023 年 1 月 18 日复查肝功能, 各项指标均恢复正常。

2 文献复习

2.1 跌打生骨胶囊致肝损伤的报道

跌打生骨胶囊由战骨、肿节风、自然铜(煅)、丹参、牛膝、延胡索、杜仲加工而成, 具有活血祛瘀、消肿止痛、强筋健骨的作用, 临床上主要用于治疗骨折, 说明书中对其不良反应的描述为“尚不明确”。目前鲜见跌打生骨胶囊致肝损伤的报道, 但跌打生骨胶囊和跌打生骨颗粒所含有效成分相同, 检索中国知网、万方、维普和 PubMed 等数据库, 发现 2 例跌打生骨颗粒致急性肝损伤的个案报道: (1) 刘晨云等^[3] 2008 年报道 1 例患者因股骨头坏死服用跌打生骨颗粒约 2 个月后发现肝功能异常, ALT 约为 1 000 U/L。停用跌打生骨颗粒半个月, 未经治疗 ALT 恢复正常。之后继续口服跌打生骨颗粒约 3 个月后发现乏力, 浓茶色尿, 查肝功能显示 ALT 1 008 U/L、TBil 633 $\mu\text{mol/L}$ 、DBil 482 $\mu\text{mol/L}$, 彩超显示肝实质回声偏粗、脾大、腹水。住院后停用跌打生骨颗粒并保肝治疗 56 d, 患者症状好转, 腹水消退, 肝功能基本恢复正常。(2) 贾晓英等^[4] 2017 年报道 1 例患者因髌骨骨折服用跌打生骨颗粒约 40 d 后, 出现全身皮肤黄染及巩膜黄染, 伴食欲缺

乏, 肝功能显示 ALT 487.8 U/L、AST 209.9 U/L、TBil 397.1 $\mu\text{mol/L}$ 、DBil 328.7 $\mu\text{mol/L}$, CT 显示肝内多发小囊肿。住院停用跌打生骨颗粒并保肝治疗 7 d 后, 患者皮肤巩膜黄染较前明显减轻, 复查肝功能显示 ALT 93.1 U/L、AST 70.3 U/L、TBil 181.8 $\mu\text{mol/L}$ 、DBil 126.4 $\mu\text{mol/L}$ 。本例肝损伤发生在初次用药 3 个月内, 与以上 2 个病例报道基本一致, 但本例氨基转移酶升高更明显 (ALT 1 422 U/L、AST 916 U/L)。另外, 以上 2 例报道虽都被认为其肝损伤“很可能”为跌打生骨颗粒所致, 但都不明确跌打生骨颗粒引起肝损伤的作用机制。

2.2 跌打生骨胶囊致肝损伤的原因分析

进一步分析跌打生骨胶囊的组方, 肿节风、丹参、延胡索都有致肝损伤的报道^[5]。例如: 张倩等^[6]于 2017 年报道了 1 例疑似肿节风分散片致肝小静脉闭塞病的个案, 其怀疑肿节风分散片致肝损伤的原因为肿节风中可能含有吡咯烷生物碱或类似毒性成分。周冬梅等^[7]分析了 1 例丹参多酚酸盐致药物性肝损伤的病例, 指出丹参多酚酸盐是从丹参中提取, 丹参多酚酸盐虽经纯化, 但除主要成分丹参乙酸镁外, 仍含有紫草酸镁、迷迭香酸钠、丹参乙酸二钾和紫草酸二钾等同系物等, 不排除这些丹参中的其他成分导致肝脏生化指标异常、肝细胞损伤的可能。WU 等^[8]研究发现, 延胡索的主要生物活性成分延胡索总生物碱可诱发肝损伤, 可能的机制是干扰能量代谢和增加肝细胞膜的通透性, 促进氨基转移酶从细胞内释放到血液中, 最终导致肝细胞肿胀、坏死和炎症细胞浸润。张鑫等^[9]报道了 1 例 20 岁女性患者因失眠自行间断口服复方枣仁胶囊 (主要成分为制酸枣仁和左旋延胡索乙素), 出现重度肝损伤, 考虑肝损伤为复方枣仁胶囊中的左旋延胡索乙素所致。因此, 考虑肿节风、丹参和延胡索可能是跌打生骨胶囊致肝损伤的主要原因。

3 讨论

3.1 跌打生骨胶囊与患者重度肝损伤的关联性分析

目前国际上认可度最高、使用最广泛的评价药物与肝损伤关联性的量表为 Roussel Uclaf 因果关系评估法 (RUCAM)^[11,10]。根据 RUCAM 量表, 该患者肝损伤与跌打生骨胶囊关联性的评价结果为 8 分 (初次用药后 5~90 d 内发病 +2 分, 停药后 30 d 内 ALT 与 ULN 的差值下降 $>50\%$ +2 分, 有饮酒史 +1 分, 除外其他肝损伤原因 +2 分, 药物既往有肝损伤信息 +1 分), 由其引起的药物性肝损伤的关联性评价结果为“很可能”。根据患者血清 ALT ≥ 3 倍正常值 ULN, R 值 $[(\text{ALT 实测值}/\text{ULN})/(\text{ALP 实测值}/\text{ULN}) = 30.65]$ ^[11-12] ≥ 5 ; 血清 TBil ≥ 5 倍 ULN (5.0 mg/dL 或 85.5 $\mu\text{mol/L}$), 需住院治疗, 判定为肝细胞损伤型

肝损伤,严重程度为 3 级(重度)^[1-2]。另外,Karch-Lasagna 评价方法是世界卫生组织乌普萨拉监测中心建议使用的药品不良反应评价方法^[13-14]。该方法将药品与发生不良反应的因果关系关联程度分为肯定、很可能、可能、条件和可疑五级。根据 Karch-Lasagna 评价标准:(1)该患者使用跌打生骨胶囊与发生肝损伤有合理的时间顺序;(2)既往文献有使用跌打生骨颗粒(与跌打生骨胶囊的药物成分相同)致肝损伤的报道;(3)停用跌打生骨胶囊后患者肝功能逐渐好转;(4)患者未再次用药;(5)患者既往无肝炎病史,入院后肝炎病毒检测和自身抗体检测均为阴性,无合并用药。评定该患者使用跌打生骨胶囊与发生肝损伤的关联度为“很可能”。应用以上 2 种评价标准得出的结果相同。综合分析,该患者发生的重度肝细胞损伤型肝损伤很可能为服用跌打生骨胶囊所致。

3.2 对临床用药的启示 国内一项多中心大型回顾性研究报道,我国普通人群药物性肝损伤的年发病率为 23.80/10 万,高于西方国家^[15]。近年来,有关中成药致药物性肝损伤的报道屡见不鲜,以含生物碱、蒽醌成分的中药发生率更高,值得临床重视^[8,16]。另外,长期服用中成药也可能导致蓄积性药物性肝损伤^[17],结合该患者用药经历,其服用跌打生骨胶囊两个月,不排除药物蓄积致肝损伤可能。

综上所述,本研究报道的跌打生骨胶囊可能致新的严重的不良反应——药物性肝损伤,值得引起重视。临床使用跌打生骨胶囊时,应注意内在成分,关注疗程,特别是在用药的前 3 个月加强生化指标检测^[1-2],发生肝损伤后应及时停药,并积极对症处理。另外,建议药学部门可开展中药药物警戒制度^[18],如将含肝肾毒性的中成药纳入处方前置审核数据库,利用信息手段对其存在的用药风险进行警示,从而在一定程度上减少肝肾损伤风险^[19]。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820.
- [2] 中华医学会消化系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 药物性肝损伤基层诊疗指南(实践版)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(10): 876-881.
- [3] 刘晨云, 柳月红, 满辉. 跌打生骨颗粒致肝损害[J]. 药物不良反应杂志, 2008, 10(2): 149-149.
- [4] 贾晓英, 李莎. 跌打生骨颗粒致肝损害 1 例[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(11): 703-704.
- [5] 巫燕慧, 吴依娜. 药物性肝损伤的单味中药类别及应对方法[J]. 中医临床杂志, 2015, 27(5): 650-652.
- [6] 张倩, 郭涛. 肿节风分散片疑似致肝小静脉闭塞病 1 例[J]. 北京中医药, 2017, 36(2): 180-181.
- [7] 周冬梅, 姚莉. 中药临床药师对 1 例药物性肝损害的分析及药学监护[J]. 中国药师, 2019, 22(2): 253-255.
- [8] WU L Y, YANG Y, MAO Z J, et al. Processing and compatibility of corydalis yanhusuo: phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and safety[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 1271953.
- [9] 张鑫, 童庆东, 孙家敏. 复方枣仁胶囊致重度肝损伤[J]. 药物不良反应杂志, 2023, 25(10): 638-640.
- [10] DANAN G, BENICHOUC. Causality assessment of adverse reactions to drugs: I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings, application to drug-induced liver injuries[J]. J Clin Epidemiol, 1993, 46(11): 1323-1330.
- [11] CHALASANI N, BONKOVSKY H L, FONTANA R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study[J]. Gastroenterology, 2015, 148(7): 1340-1352.
- [12] HAYASHI P H, ROCKEY D C, FONTANA R J, et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury[J]. Hepatology, 2017, 66(4): 1275-1285.
- [13] WHO Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [EB/OL]. (2009-03-01) [2023-12-29]. <http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>.
- [14] 杨华, 魏晶, 王嘉亿, 等. 药品不良反应/事件报告评价方法研究[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(10): 581-584.
- [15] SHEN T, LIU Y X, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in Chinese mainland[J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2230-2241. e11.
- [16] TEKA T, WANG L M, GAO J, et al. Polygonum multiflorum: recent updates on newly isolated compounds, potential hepatotoxic compounds and their mechanisms[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 271: 113864.
- [17] 李欣晴, 谢英, 黄秀曼. 骨疼丸致重度药物性肝损伤 1 例[J]. 中成药, 2018, 40(7): 1667-1668.
- [18] 萨日娜, 张冰, 林志健, 等. 医疗机构药学服务中的中药药物警戒实践探讨[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(5): 422-426.
- [19] 戚留英, 徐梦凤. 癉闭舒胶囊致肝损害 1 例[J]. 中成药, 2022, 44(1): 341-342.

(收稿日期: 2023-09-25 修回日期: 2023-12-11)