

· 个案报道 ·

宫炎康联合替硝唑引起急性药物性肝损害 1 例

杨依磊^{1,2}, 田 涇¹ (1. 海军军医大学附属长海医院, 上海 200433; 2. 山东第一医科大学第一附属医院, 山东 济南 250014)

[关键词] 宫炎康; 替硝唑; 肝损害; 药品不良反应

[中图分类号] R978

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2020)04-0383-02

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.201912069

1 病例报告

患者,女,44岁,因宫颈糜烂口服宫炎康颗粒(湖北纽兰药业有限公司,批准文号:Z20054677)18 g bid 以及替硝唑胶囊(山东罗欣药业股份有限公司,批准文号:H10970233)0.5 g bid。服用7 d后出现小便颜色发黄,伴有间断乏力,停用上述两种药物,但未给予足够重视。患者停药7 d后出现皮肤及巩膜黄染,就诊于当地医院,急查肝功能:总胆红素(TBIL)135.1 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素(DBIL)77.4 $\mu\text{mol/L}$, 谷丙转氨酶(ALT)1566 U/L, 谷草转氨酶(AST)1327 U/L, 碱性磷酸酶(ALP)151 U/L, γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)130 U/L。

患者在停药11 d后就诊于本院,入院后查肝功能:TBIL 107.6 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 87.7 $\mu\text{mol/L}$, ALT 938 U/L, AST 478 U/L, ALP 203 U/L, γ -GT 137 U/L;病毒性肝炎抗体以及自身免疫抗体均为阴性,既往一般健康状况良好。入院后静脉给予复方甘草酸苷注射液 200 mg qd、注射用还原型谷胱甘肽 2 g qd、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸 2 000 mg qd 和前列地尔注射液 20 μg qd,同时口服熊去氧胆酸软胶囊 200 mg tid 进行保肝利胆治疗。治疗4 d后复查肝功能:TBIL 93.6 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 77.3 $\mu\text{mol/L}$, ALT 408 U/L, AST 279 U/L, ALP 189 U/L, γ -GT 109 U/L, 皮肤及巩膜黄染减退。继续原治疗方案7 d后,再次复查肝功能:TBIL 47.1 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 38.2 $\mu\text{mol/L}$, ALT 316 U/L, AST 315 U/L, ALP 163 U/L, γ -GT 81 U/L, 皮肤及巩膜黄染消失,

肝功能显著好转出院,出院后继续口服药物复方甘草酸苷片 75 mg tid 以及熊去氧胆酸软胶囊 200 mg tid 治疗。患者出院2周后再次复查肝功能,胆红素和转氨酶等指标均恢复正常。

2 讨论

患者为中年女性,无吸烟饮酒以及食物、药物过敏史,既往无肝脏疾病史;本次因宫颈糜烂口服宫炎康颗粒和替硝唑胶囊1周,因出现尿黄伴乏力停用药物,继而出现皮肤及巩膜黄染,同时肝脏转氨酶显著升高;经过11 d的入院治疗以及两周的出院口服保肝利胆药物治疗,肝功能恢复正常。根据最新的药物性肝损伤诊治指南^[1]进行临床分型、因果关系评估(采用RUCAM评分法)以及严重程度分级,同时排除了其他原因如病毒性、酒精性或自身免疫性肝病,并结合用药史、疾病进程以及实验室指标,该患者诊断为药物性肝损伤,肝细胞损伤型,急性,RUCAM 7分(很可能),严重程度3级。

宫炎康颗粒为一种中成药,具有活血化瘀、解毒消肿的功效,用于慢性盆腔炎,其组方成分包括当归、赤芍、北败酱、香附(醋制)、炮姜、泽兰、川芎、红花、柴胡、车前子(盐炙)、海藻、延胡索。药品说明书中其不良反应、禁忌以及注意事项等均为尚不明确,未提示可能存在肝功能损害。此外,有关宫炎康颗粒的不良反应报道较少,且尚无引起肝损害的报道,仅有一例致面部针刺样疼痛的病例报告^[2]。

大多数中成药的组方较为复杂,其引起不良反应包括肝损伤的机制很难阐明。宫炎康颗粒组方包含十二味中药,含有的化学成份尚不十分清楚,其中的柴胡和延胡索中药单方有引起肝损害的病例报道。延胡索中含有的延胡索乙素具有与有肝毒性的吡咯里西啶生物碱类似的结构,可能引起肝损害^[3-4]。柴胡中的皂苷以及挥发油是主要的毒性

[基金项目] 中华医学会教育研究课题(2016A-YX006);上海市卫计委人才培养计划“医苑新星”优秀青年临床药师(沪卫计药政[2018]1号)

[作者简介] 杨依磊,博士研究生,主管药师,研究方向:消化系统药物治疗,Email: yileiyang@126.com

[通讯作者] 田 涇,博士研究生,主管药师,研究方向:消化系统药物治疗,Email: ssmutj@126.com

成分,且肝脏是主要毒性靶器官^[5]。因此,宫炎康颗粒中柴胡和延胡索可能在该患者的肝损害中发挥重要作用。

替硝唑作为新一代硝基咪唑类药物,常用于抗厌氧菌以及原虫。替硝唑在药品说明书以及现有报道中的不良反应一般是轻微和自限性的,主要包括恶心、呕吐、腹痛、便秘、厌食以及口腔金属味等胃肠道反应,皮疹、瘙痒、头痛和眩晕等不适,以及白细胞或中性粒细胞减少、双硫仑反应或黑尿等。替硝唑可能引起的严重不良反应主要包括过敏性休克或过敏性哮喘、癫痫或精神障碍、肾损害或肾衰竭等^[6-7]。目前,有关替硝唑引起肝损害的报道较少,只有较早的1例牙周炎患者口服替硝唑胶囊后出现严重药物性肝损害^[8]。本病例患者在发病前后未服用其他药物,因此推测宫炎康颗粒和替硝唑胶囊可能是引起急性药物性肝损害的原因。

药物性肝损害的发病机制复杂,至今尚未完全阐明,而中(成)药制剂以及抗感染药物是国内报道的最主要病因^[1]。目前,药物性肝损害机制研究的热点是特异质性肝毒性,即与机体的基因多态性和表观遗传学差异具有重要相关性,而与药物的剂量不呈依赖性^[1]。

宫炎康颗粒联合抗生素是目前常用的治疗慢性盆腔炎方法之一,尤其是宫炎康颗粒联用甲硝唑或替硝唑,两种药物均为常规剂量,疗程一般为2周时间,能够明显改善患者症状,降低不良反应风险以及疾病复发率^[9-11]。针对细菌性阴道病以及滴虫性阴道炎,替硝唑与第一代硝基咪唑类药物甲硝唑相比,具有更好的疗效和安全性^[12-13]。本病例患者的宫炎康颗粒和替硝唑胶囊均按照说明书常规剂量服用,未出现剂量过高或超说明书用药的情况,而且用药时间未超过常规的2周疗程,因此推测药物性肝损伤是由特异质性肝毒性引起。

目前,中成药联合抗菌药物广泛应用于多种疾

病的治疗中,具有较好的应用前景。本病例首次报道了中成药宫炎康颗粒联用抗菌药物替硝唑胶囊后出现急性药物性肝损害,提示临床医生、临床药师以及患者,在联合治疗时应密切关注用药前后变化,定期监测肝功能指标,尤其是肝功能不全患者更应该慎重,以减少药物性肝损害的发生,提高用药安全性。

【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]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752-1769.
- [2] 王秀英. 盆炎净、宫炎康致面部针刺样疼痛1例报告[J]. 山东医药, 2009, 49(30): 50.
- [3] 张琴, 马骏. 我国药物性肝损害的研究现状[J]. 伤害医学(电子版), 2016, 5(3): 5-9.
- [4] 杨瑞华, 李芹. 复方枣仁胶囊致肝损害1例[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(13): 83.
- [5] 刘亚旻, 刘新民, 潘瑞乐. 柴胡毒性作用研究进展[J]. 中成药, 2012, 34(6): 1148-1151.
- [6] 宋涛, 李广伟, 刘平. 替硝唑致不良反应57例文献分析[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(5B): 148-149.
- [7] 毕小梅. 关注替硝唑罕见及严重的不良反应[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(6): 1499-1501.
- [8] 刘杏琴, 欧阳军. 中西医结合诊治替硝唑致严重肝功能损害一例[J]. 暨南大学学报(医学版), 2001, 22(4): 136.
- [9] 王倩. 宫炎康胶囊治疗慢性盆腔炎64例临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(15): 133-134.
- [10] 张璐. 宫炎康颗粒联合甲硝唑治疗慢性盆腔炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 1440-1443.
- [11] 赵玉东. 抗生素联合宫炎康胶囊治疗慢性盆腔炎效果[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(14): 139,142.
- [12] 李海霞, 田方圆, 石宇, 等. 替硝唑与甲硝唑治疗细菌性阴道病有效性和安全性比较的Meta分析[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(5): 621-627.
- [13] 殷晓英, 谈晓洁, 李昀焯. 替硝唑与甲硝唑治疗滴虫性阴道炎疗效比较[J]. 中外女性健康研究, 2017, 25(8): 42, 56.

[收稿日期] 2019-12-13 [修回日期] 2020-04-23

[本文编辑] 陈盛新