

· 个案报道 ·

质子泵抑制剂疑致肝损害 1 例

薛晓拉^{1,2}, 田 涇¹ (1. 第二军医大学附属长海医院, 上海 200433; 2. 郑州市第六人民医院, 河南 郑州 472500)

[关键词] 雷贝拉唑; 埃索美拉唑; 肝损害; 药物副反应报告系统

[中图分类号] R994.11

[文献标志码] B

[文章编号] 1006-0111(2017)05-0479-02

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.024

1 病例报告

患者,女,58岁,行胃镜下胃间质瘤切除,术后口服雷贝拉唑钠肠溶片(成都迪康药业有限公司,批号:160702)20 mg qd。服药约1个月后发现乏力、纳差、尿黄,生化指标示总胆红素(TBIL)89.1 μmol/L,谷丙转氨酶(ALT)1 606 IU/L,谷草转氨酶(AST)956 IU/L。入院后腹部B超:胆管扩张;MRCP:胰胆管未见明显异常。辅助检查:甲、乙、丙、丁、戊肝抗体及自身免疫抗体均为阴性,除外急性病毒性肝炎及自身免疫性肝炎,考虑药物性肝损害;停用可疑药物雷贝拉唑钠肠溶片,静脉给予注射用还原型谷胱甘肽2.7 g qd、复方甘草酸苷注射液200 mg qd、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸1 000 mg qd,口服熊去氧胆酸软胶囊200 mg tid保肝治疗,以上方案用药32 d。查生化:TBIL 26.0 μmol/L,ALT 58 IU/L,AST 38 IU/L,患者肝功能好转出院。出院后继续口服甘草酸二铵肠溶胶囊150 mg tid、谷胱甘肽片0.3 g tid、熊去氧胆酸软胶囊200 mg tid保肝治疗,无不适症状。2个月后因“胃炎”口服埃索美拉唑镁肠溶片(阿斯利康制药有限公司,批号:1608094)20 mg qd,约半个月后,再次出现胃内不适,乏力纳差,恶心厌油,生化:TBIL 15.1 μmol/L,ALT 845 IU/L,AST 532 IU/L,排除病毒性及自身免疫性肝病,仍考虑药物性肝损害;停用埃索美拉唑镁肠溶片,给予保肝降酶治疗30 d后,患者不适症状消失,肝功能指标恢复正常。

2 讨论

本例患者为老年女性,急性病程,否认烟酒史,

否认食物及药物过敏史,既往转氨酶正常,口服雷贝拉唑钠肠溶片约1个月后发现乏力、纳差伴转氨酶升高,期间未服用其他药物,停用雷贝拉唑并保肝治疗后肝功能恢复正常;后因“胃炎”口服埃索美拉唑镁肠溶片约半个月后再次出现乏力纳差伴转氨酶升高,肝损害与质子泵抑制剂(PPIs)之间有明确的时间关系,且符合已有文献报道的药物不良反应类型^[1]。Roussel Uclaf 因果关系评估法(RUCAM)根据评分高低将药物与肝损伤的因果相关性分为5级^[2],其中>8分为“极可能”,按照此标准对该患者使用PPIs与肝损害的相关性进行评价分析,得分10分,药物与肝损害间的关系为“极可能”。患者两次出现肝损害使用PPIs均为肠溶剂型,不能排除肠溶辅料对肝脏的损伤,但未检索到相关文献报道,且原患疾病与肝损害之间的相关性亦未见报道,综合分析认为该患者肝损害疑由PPIs所致。

PPIs能有效抑制胃酸的分泌,临床常用于胃、十二指肠溃疡、消化性溃疡急性出血等的治疗,常见不良反应包括腹痛、腹胀、恶心等,偶见肝损害。检索国内外数据库,PPIs引起肝损害的报道较少,且较多地集中于奥美拉唑,雷贝拉唑致肝损害有2例报道^[1,3],埃索美拉唑镁肠溶片引起肝损害的报道有4例^[4,5]。其肝损害均以乏力、尿黄、皮肤巩膜黄染为主要临床症状,生化指标示转氨酶及胆红素显著升高,给予停用PPIs,对症保肝处理后好转。PPIs引起肝损害的机制目前尚不清楚,有观点认为是由于药物经过P450酶代谢,该酶与大多数药物性肝损害有关,推测PPIs致肝损害可能与P450酶的基因多态性相关^[6]。而雷贝拉唑主要经非酶代谢,对患者肝功能影响小,说明PPIs致肝损害的机制可能另有原因。另一观点认为可能与个体的特异质性有关^[1],具体机制还有待进一步研究。

该病例告诉我们,使用PPIs的患者应定期监测肝功能,即使该PPI主要经非酶途径代谢,且对雷贝拉唑过敏的患者继续使用其他PPIs时应提高

[作者简介] 薛晓拉,硕士,药师.Email: xuexl1127@126.com

[通讯作者] 田 涇,博士研究生,主管药师.Email: smmutj@126.com

警惕。

【参考文献】

- [1] 谭曼红,姜春燕,罗佳.雷贝拉唑致免疫介导性药物性肝损伤1例[J].肝脏,2014,16(2):175-176.
- [2] 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.
- [3] Johnstone D, Berger C, Fleckman P, et al. Acute fulminant hepatitis after treatment with rabeprazole and terbinafine [J]. Arch Intern Med, 2001, 161: 1677-1678.
- [4] Zaccardi F, Pitocco D, Martini L, et al. A case of esome-

prazole-induced transient diabetes and hepatitis: the role of liver inflammation in the pathogenesis of insulin resistance [J]. Acta Diabetol, 2014, 51: 151-153.

- [5] 董东方,王群英,钟慧闽.埃索美拉唑致肝功能异常1例[J].山东医药,2008,48(4):21.
- [6] Gomez MR, Otero MA, Fobelo MJ, et al. Acute hepatitis related to omeprazole [J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94(4): 1119-1120.

[收稿日期] 2016-12-15 [修回日期] 2017-03-25

[本文编辑] 顾文华

(上接第440页)

3 讨论

3.1 薄层鉴别 在乌金胶囊郁金的 TLC 鉴别中,课题组考察了不同的提取溶剂(石油醚、二氯甲烷、甲醇),不同的提取方法(超声提取、回流提取),不同的展开系统(石油醚-乙酸乙酯、环己烷-丙酮、甲苯-丙酮),不同薄层板(HSG_{F254}、SG_{F254}、硅胶 G 板),不同显色剂(10% 硫酸乙醇溶液、10% 磷钼酸乙醇溶液、对二甲氨基苯甲醛试液)对结果的影响,发现以二氯甲烷为提取溶剂,超声提取 30 min,以石油醚-乙酸乙酯(12:1)展开于 HSG_{F254} 薄层板上效果最佳,选择对二甲氨基苯甲醛试液显色效果最好。

在乌金胶囊山楂的 TLC 鉴别中,课题组首先考察了熊果酸的鉴别,发现并不适合。而后改对山楂中水溶性酚酸类成分绿原酸进行鉴别。考察了 50% 甲醇和水 2 种提取溶剂,超声处理和回流提取两种方法,结果发现以水提,调节酸性,再用乙酸乙酯萃取的前处理较佳。同时考察了不同的薄层板(硅胶 G 板、硅胶 H 板、聚酰胺薄膜),以聚酰胺薄膜效果最好。

3.2 色谱条件 课题组考察了不同色谱柱、不同流动相,以及蒸发光散射检测器的实验参数,以 Waters Xbridge C₁₈ 为色谱柱,水-乙腈(50:50)为流动相,蒸发器温度:35℃,雾化器温度:60℃,氮气流速:1.50 L/min 效果最佳。

3.3 乌金胶囊制剂的工艺改进 乌金胶囊是以君臣佐使组合进行配伍的抗癌经验方,课题组在考察传统工艺时,其君药有效成分含量并不高,因此对制

剂工艺进行调整,如以水煎法单独提取通关藤药材,经考察发现不同批次的通关藤苷 H 平均含量达到 890 μg/粒。

4 结论

通过 TLC 法鉴别郁金中莪术二酮、山楂中绿原酸,HPLC-ELSD 法测定通关藤中通关藤苷 H 的含量,填补了原乌金胶囊质量标准缺郁金和山楂薄层鉴别,以及通关藤苷 H 含量测定的空白。

【参考文献】

- [1] 张颖.中药通关藤研究进展概况[J].研究进展,2008,5(27):15-16.
- [2] 赵晓民,候伟,闫金玉,等.消癌平注射液治疗急性白血病 6 例[J].中国中医急症,2007,16(1):105.
- [3] 成冠篮,孔令义,陈仓.通关散化学成分和药理活性的研究进展[J].药学与临床研究,2009,17(2):135-138.
- [4] 沈利君,周建设,李晓誉,等.乌骨藤总苷 H 的化学成分研究[J].中国药理学杂志,2011,46(8):585-588.
- [5] 胡润淮,邵清松.温郁金化学成分研究进展[J].时珍国医国药,2007,18(7):1773-1775.
- [6] 尹国平,张清哲,安月伟,等.温郁金化学成分及药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2012,(22):3354-3360.
- [7] 朱晶晶,张清哲,王智民,等.郁金质量标准研究[J].中国中药杂志,2010,35(16):2016-2018.
- [8] 吴士杰,李秋津,肖学风,等.山楂化学成分及药理作用的研究[J].药物评价研究,2010,33(4):316-319.
- [9] 汤淙淙,秦坤良,黄可新.温郁金茎叶化学成分及抗肿瘤活性[J].温州医学院学报,2007,37(2):110-113.
- [10] 梁睿姝,张川,邹豪,等.HPLC 法测定中药山楂中有效成分绿原酸的含量[J].药学实践杂志,2012,30(6):457-458.

[收稿日期] 2016-07-01 [修回日期] 2016-11-16

[本文编辑] 顾文华