

环磷酰胺治疗难治性皮肤炎致急性肝损伤 1 例及文献复习

赵方^a, 章丽娜^b, 王钰莹^{a*}

(北京大学国际医院 a. 药剂科; b. 风湿免疫科, 北京 102206)

【摘要】 本文报道 1 例难治性皮肤炎患者使用环磷酰胺引起急性Ⅳ度胆汁淤积型肝损伤的病例。结合相关文献报道, 对患者的一般情况、疾病发展和药物治疗过程等因素进行分析, 探讨环磷酰胺造成肝损伤的类型、不良反应转归、作用机制和治疗方法。提示在使用环磷酰胺的过程时应了解患者的肝病史、注意联合用药的肝毒性、药品累计剂量和用药监护。

【关键词】 皮肤炎; 环磷酰胺; 肝损伤

【中图分类号】 R969.3; R979.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)08-0023-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.006

Acute liver injury induce by cyclophosphamide treatment of resistant dermatomyositis: a case report and review of literature

ZHAO Fang^a, ZHANG Li-na^b, WANG Yu-ying^{a*}

(a. Department of Pharmacy; b. Department of Rheumatology and Immunology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China)

【Abstract】 One case of refractory dermatomyositis caused by acute grade Ⅳ cholestasis hepatic injury treated with cyclophosphamide was reported. Combined with relevant literature, the general situation of patients, disease development and drug treatment process were analyzed, and the types of liver injury caused by cyclophosphamide, the outcome of adverse reactions, mechanism of action and treatment methods were discussed. It is suggested that during the course of using cyclophosphamide, we should know the patient's liver history, pay more attention to the hepatotoxicity of combined drugs, the cumulative dosage of drugs, and drug monitoring.

【Key words】 dermatomyositis; cyclophosphamide; hepatic damage

皮肤炎 (dermatomyositis, DM) 和多发性肌炎 (polymyositis, PM) 是炎性肌病的 2 种经典类型。初始治疗对大多数患者有效, 部分患者的病情在停止所有治疗后或使用低剂量维持治疗时也能维持受控状态。但一些患者在药物逐渐减量期间或之后出现了疾病复发, 定义为难治性皮肤炎。难治性皮肤炎使用糖皮质激素联合硫唑嘌呤或甲氨蝶呤效果不充分, 需考虑使用利妥昔单抗、静脉用免疫球蛋白、吗替麦考酚酯、环孢素、他克莫司、环磷酰胺或硫唑嘌呤和甲氨蝶呤联合治疗^[1-2]。本文报道 1 例难治性皮肤炎患者使用环磷酰胺引起急性Ⅳ度胆汁淤积型肝损伤的病例, 结合相关文献报道, 对患者的一般情况、疾病发展和药物治疗过程等因素进

行分析, 探讨环磷酰胺造成肝损伤的类型、不良反应转归、作用机制和治疗方法。

1 病例介绍

患者女, 62 岁, 51 kg, 因无明显诱因出现双眼眶周水肿, 无畏光、流泪, 无视物模糊、视力下降, 予眼药水滴眼后症状未改善, 后出现四肢肌痛、肌无力, 抬臂、蹲起困难, 双手指间关节伸侧紫红色皮疹、甲周红斑, 不伴脱屑, 手指掌面皮肤裂纹、角化, 阵发性咳嗽, 平卧加重, 咳嗽时伴双侧胸胁疼痛, 2018 年 12 月就诊于北京大学国际医院 (以下简称我院)。查体: 四肢近端 (双上肢为著) 明显肌痛伴肌力下降, 典型向阳疹、“技工手”

[收稿日期] 2019-05-05

[作者简介] 赵方, 女, 药师; 研究方向: 药学; Tel: (010)69006006; E-mail: zhaofang@pkuhi.edu.cn

[通信作者] *王钰莹, 女, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)69006006; E-mail: wangyuying@pkuhi.edu.cn

“Gottron 征”等皮损表现。检验：查 anti-cenp-b 抗体阳性，增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen, PCNA）阳性，肌炎谱提示 anti-SAE 抗体阳性，IgG $21.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，IgA $4.59 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，IgM $2.63 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，CK $5918 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，CK-MB $130 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，肌酸激酶 $6649 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，肌酸激酶 MB（化学法） $111 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，乳酸脱氢酶 $584 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。检查：肌电图示肌源性损害可能（左侧三角肌），胸部 CT 示双肺多发实变影，双肺实变伴间质改变（机化性肺炎）。诊断为皮炎，继发性肺间质纤维化。肝功能丙氨酸氨基转移酶（alanine transaminase, ALT） $11 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate transaminase, AST） $14 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP） $130 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，其余无异常。给予甲强龙 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，静脉滴注冲击治疗 3 d 后序贯口服醋酸泼尼松片（ $45 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ），激素减量过程中出现病情复发，加用硫唑嘌呤口服，患者恶心呕吐等胃肠道不良反应明显，不能耐受。因患者存在肺间质纤维化，硫唑嘌呤调整为环磷酰胺 0.4 g ，每 2 周 1 次，连续输注 5 周，患者肝肾功能正常，肌酸激酶正常，无不良反应，病情缓解。门诊随诊，口服环磷酰胺 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，未定期复查肝肾功能。3 个月后患者出现黄疸、皮肤瘙痒，查肝功能：ALT $1612 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、AST $1042 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、ALP $245 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、转氨酶 $494 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、总胆红素 $298.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、直接胆红素 $224.4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；凝血功能：凝血酶原时间 14.2 s 、凝血酶原活动度 68%、凝血酶原国际标准化比率 1.3、活化部分凝血活酶时间 33.1 s ，考虑环磷酰胺引起药物性肝损伤，立即停用环磷酰胺并入院给予多烯磷脂酰胆碱注射液 $465 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注，熊去氧胆酸 $500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服保肝治疗，原有疾病改用环孢素软胶囊 50 mg ，每日 2 次控制病情进展，经 27 d 保肝治疗，ALT $34 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、AST $24 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、ALP $124 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、转氨酶 $43 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、总胆红素 $23 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，直接胆红素 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，肝功能基本恢复正常，患者出院继续服用环孢素软胶囊联合糖皮质激素控制难治性皮炎，并未出现肝功能异常。

2 讨论

2.1 环磷酰胺相关肝损伤的发生率和损伤类型

本病例患者在服用泼尼松联合环磷酰胺的治疗过程中出现的急性 IV 度胆汁淤积型肝损伤，停用环

磷酰胺后患者肝功能逐渐恢复，怀疑肝损伤为环磷酰胺引起。环磷酰胺为氮芥类双功能烷化剂，既是广谱抗肿瘤药，又可以作为免疫抑制剂，目前用于治疗多种系统性自身免疫性疾病。环磷酰胺单独使用引起肝脏不良反应罕见，未见与激素联合使用引起肝损伤的报道，但当联合应用其他肿瘤化疗药物时发生肝脏不良反应的情况增加。其对肝脏的影响包括肝功能损害、肝静脉闭塞症、血胆红素升高、AST 升高、ALT 升高、 γ -谷氨酰转移酶升高、碱性磷酸酶升高、乳酸脱氢酶升高、病毒性肝炎激活、肝肿大、黄疸、肝炎、胆汁淤积、肝衰竭。一位原发肾病综合征的老人患者服用环磷酰胺出现急性肝损伤，经停药，保肝治疗 40 d 患者肝功能恢复正常^[3]。一项吗替麦考酚酯对比环磷酰胺治疗儿童紫癜性肾炎的 Meta 分析，纳入 5 篇随机对照试验（randomized controlled trial, RCT），共计患儿 248 例，2 种治疗方案肝损伤率差异无统计学意义，环磷酰胺引起的肝损伤类型主要为胆汁淤积型肝损伤^[4]；金明贵等^[5]汇总了化疗药物所致肝损 128 例，环磷酰胺联用多西紫杉醇、阿霉素与环磷酰胺联用吡柔比星、长春新碱可以造成 I ~ III 度不同程度的肝功能损伤，主要类型为胆汁淤积型肝损伤或混合型肝损伤，经减量/停药并保肝药处理患者肝功能均可恢复正常。以环磷酰胺为基础的不同的乳腺癌化疗方案产生的肝损伤类型也不相同，其主要类型也为胆汁淤积型，患者经停药处理肝功能均恢复正常^[6]。有文献报道 1 例氟达拉滨联用环磷酰胺和利妥昔单抗治疗低级别非霍奇金淋巴瘤引起乙肝病毒再活化导致的致命性急性肝衰竭，患者医治无效死亡^[7]。从上述的文献可以看出环磷酰胺引起的肝损伤多为胆汁淤积型，肝损伤严重程度有所不同，当与肿瘤化疗药物联合使用时不良反应发生率明显上升，当出现损伤时采用停药和保肝药治疗患者肝功能基本可以恢复正常，但当患者有基础肝病时应谨慎使用。胆汁淤积型肝损伤如果黄疸在 4 周内消退，异常肝功能指标数月内恢复正常，不伴有胆管损伤的患者肝功能可以完全恢复，很少导致脂肪肝或肝硬化。该患者损伤类型和文献报道相符，但严重程度更高，这与患者未规律监护肝功能有关。

2.2 环磷酰胺导致肝损伤的原因

环磷酰胺属于剂量依赖型肝毒性药物，肝损伤的程度与药物的剂量和使用的持续时间相关，具有剂量和时间依赖性、可预测性、潜伏期短等特

点^[8]。该患者连续使用环磷酰胺4.5个月,静脉注射和口服的累计剂量为9.5g,部分厂家说明书中要求总量应在8~10g,但尚无明确环磷酰胺的累计剂量。改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)针对系统性红斑狼疮患者终生使用环磷酰胺的累计剂量是36g^[9]。儿童激素依赖型肾病综合征的最大累积剂量是168mg·kg⁻¹。但Bae等^[10]采用激素联合环磷酰胺治疗难治性皮炎最高使用剂量达41g,该试验共纳入14例患者,患者既往均无肝脏基础疾病,14例均未出现肝损伤,由此可见累计剂量不能作为判断发生肝损伤的唯一标准。

2.3 环磷酰胺造成肝损伤的作用机制

环磷酰胺引起肝毒性靶点为细胞线粒体,其自身没有生物活性,需经肝微粒体P450酶系代谢生成有毒的亲电子物质如丙烯醛,这些亲电子中间产物可与蛋白质、核酸和脂质等分子结合,导致功能酶活性改变,造成氧化应激性肝损伤,引起肝细胞坏死、肝小叶中心充血^[11-12]。环磷酰胺的肝毒性可改变线粒体外膜电压依赖性阴离子通道的表达量而导致线粒体损伤^[13]。环磷酰胺能够引起正常二倍体肝细胞内P53蛋白表达明显升高,而Bcl-2明显降低,并引起Bip表达明显降低,对肝细胞的活性和功能具有明显抑制作用^[14],即使在低剂量的氯磷酰胺静脉注射治疗后也可能发生肝毒性^[15]。

2.4 出现肝损伤的处理

肝损伤的基本治疗原则是及时停用可疑药物,尽量避免再次使用可疑或同类药品,应充分权衡停药后引起原发病进展和继续用药导致肝损伤加重的利弊,根据肝损伤的类型选择合适的药物治疗,对于Ⅳ~Ⅴ度肝损伤出现肝性脑病和严重凝血功能障碍时应考虑肝移植^[16]。当出现Ⅳ~Ⅴ度药物性肝损伤时应尽早使用N-乙酰半胱氨酸,对于胆汁淤积型的肝损伤可以选用熊去氧胆酸或腺苷蛋氨酸。患者为Ⅳ度胆汁淤积型无明显凝血功能障碍,给予保肝治疗有效。

综上,环磷酰胺引起的肝损伤并不常见,当与肿瘤化疗药联合使用时会增加肝损伤不良反应的发生率,其肝损伤的类型主要为胆汁淤积型肝损伤,损伤程度与联用药物的种类相关。环磷酰胺的肝毒性呈剂量依赖型,但累计剂量不能作为判定造成肝损伤的标准,提示医师和药师在使用环磷酰胺时应

加强用药监护,定期复查。环磷酰胺引起的肝毒性多为可逆型,给予停药和保肝处理大多能恢复原有肝功能,但当患者既往有基础疾病时应更加密切关注患者的肝功能或谨慎使用。

【参考文献】

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 多发性肌炎和皮肌炎诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志,2004,8(5):317-319.
- [2] 董丽,熊婧,王涛. 多发性肌炎/皮肌炎药物治疗进展[J]. 临床研究,2017,25(10):201-205.
- [3] 张晓峰. 环磷酰胺口服致老年人急性肝损伤[J]. 药物不良反应杂志,2005,7(6):436-436.
- [4] 贾东华,张建江,史佩佩,等. 吗替麦考酚酯对比环磷酰胺治疗儿童紫癜性肾炎的Meta分析[J]. 中国实用医刊,2017,44(5):102-105.
- [5] 金明贵,刘凯军,文良志,等. 化疗药物所致肝损伤128例临床分析[J]. 传染病信息,2017,30(5):298-302.
- [6] 丁晓霞,赵艳萍,白兆琴,等. 不同乳腺癌化疗方案致药物性肝损伤的比较[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(19):53-56.
- [7] Wasmuth J C, Fischer H P, Sauerbruch T, et al. Fatal acute liver failure due to reactivation of hepatitis B following treatment with fludarabine/cyclophosphamide/rituximab for low grade non-Hodgkin's lymphoma[J]. Eur J Med Res,2008,13(10):483-486.
- [8] 于世英,姚阳. 肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2014.
- [9] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. Kidney Int Suppl,2012,2(2):139-174.
- [10] Bae S, Charles-Schoeman C. Oral cyclophosphamide in treatment of patients with refractory idiopathic inflammatory myopathies: a retrospective observational study[J]. Clin Rheumatol,2018,37(8):2113-2123.
- [11] Honjo I, Suou T, Hirayama C. Hepatotoxicity of cyclophosphamide in man: pharmacokinetic analysis[J]. Res Commun Chem Pathol Pharmacol,1988,61(2):149-165.
- [12] 于乐成,茅益民,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 肝脏,2015,23(10):1752-1769.
- [13] Thatishetty A V, Agresti N, O'Brien C B. Chemotherapy-induced hepatotoxicity[J]. Clin Liver Dis,2013,17(4):671-686.
- [14] 张继东,贾宁,刘楷东,等. 环磷酰胺的肝细胞损伤作用机制研究[J]. 中国药物与临床,2016,16(11):1664-1667.
- [15] Subramaniam S R, Cader R A, Mohd R, et al. Low-dose cyclophosphamide-induced acute hepatotoxicity[J]. Am J Case Rep,2013,14:345-349.
- [16] 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):1752-1769.

(本文编辑:郭美晨)