

甘精胰岛素致肝功能异常一例

周梦^{1,2}, 刘晓月³, 于晓佳^{4*}

1. 安阳市人民医院 药学部, 河南 安阳 455000; 2. 新乡医学院 药学院, 河南 新乡 453003; 3. 吉林大学第一医院 药学部, 长春 130000; 4. 首都医科大学附属北京朝阳医院 药事部, 北京 100020

【摘要】 本文报道并分析1例甘精胰岛素致肝功能异常的少见药物不良反应。患者2次应用甘精胰岛素后转氨酶升高, 临床药师与临床医师共同寻找转氨酶持续性升高的原因, 最终发现在停用甘精胰岛素后, 逐渐恢复正常。老年患者使用甘精胰岛素时, 需要监测肝功能, 警惕出现药物性肝损伤, 提高用药安全性。

【关键词】 甘精胰岛素; 肝功能; 不良反应; 药物性肝损伤

【中图分类号】 R977.15

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)07-0086-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.07.015

Abnormal liver function induced by Insulin Glargine: a case report

ZHOU Meng^{1,2}, LIU Xiao-yue³, YU Xiao-jia^{4*}

1. Department of Pharmacy, The People's Hospital of Anyang city, Henan Anyang 455000, China; 2. College of Pharmacy, Xinxiang Medical University, Henan Xinxiang 453003, China; 3. Department of Pharmacy, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China; 4. Department of Pharmacy, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China

【Abstract】 This article analyzed a case with liver injury caused by Insulin Glargine, which is a rare adverse drug reaction. The levels of transaminases elevated in the patient after using Insulin Glargine twice. Clinical pharmacist and doctor worked together to find the reason of the persistent increase of transaminases. Finally, it was found that it gradually returned to normal after stopping Insulin Glargine. In clinical use of Insulin Glargine for elderly patients, liver function needs to be monitored. It's advised to be alert of the occurrence of drug-induced liver injury and improve the safety of medication.

【Key words】 Insulin glargine; liver function; adverse reactions; drug-induced liver injury

2型糖尿病是一种慢性代谢疾病, 血糖高、胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗为该病的主要特征。胰岛素是治疗糖尿病的重要手段之一, 其中长效人胰岛素类似物在人胰岛素的基础上进行化学修饰, 经皮下注射后能更好地模拟生理基础胰岛素作用。甘精胰岛素为长效人胰岛素类似物之一, 是临床常用的基础胰岛素。其特点是作用时间长, 每日注射1次^[1], 血糖平稳无峰。本文报道1例患者在两次使用甘精胰岛素后出现转氨酶升高, 临床药师协助医师探寻转氨酶升高原因, 为临床合理用药提供参考。

1 病例介绍

患者, 男, 85岁, 入院前51天因“发热, 体温最高39.0℃”就诊于某院, 因治疗后仍反复发热于2020年9月25日就诊于首都医科大学附属北京朝阳医院。既往史: 血糖升高数年(>5年), 空腹血糖波动于6~7 mmol/L。阿尔茨海默病1年。脑梗死, 无明显后遗症。眼部白内障手术两次, 胆结石手术两次。既往用药史: 阿卡波糖片0.1 g, 每日3次, 盐酸美金刚片10 mg, 每日2次; 对磺胺类药物过敏。少量饮酒60年, 近2个月未饮酒。吸烟20年, 平均20支/日, 现已戒烟40

*通信作者: 于晓佳, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: rope2003yu@163.com

年。入院身体检查:体温 36.0℃,心率 93 次,呼吸 28 次,血压 121/65 mmHg(1 mm Hg=0.133 kPa),皮肤无黄染、发绀,眼睑无水肿,结膜无苍白,巩膜无黄染。双肺呼吸音粗,双肺可闻及多发湿性啰音。实验室检查:白细胞计数 $13 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 65%,淋巴细胞百分比 27.5%,天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 20 U/L,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 17 U/L,总胆红素(total bilirubin, TBIL) 11.3 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素(direct bilirubin, DBIL) 5.3 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL) 6.0 $\mu\text{mol/L}$,糖化血红蛋白 6%。胸部 CT 示双下肺实变,双侧胸腔积液。肝胆胰脾双肾多普勒超声检查示肝脏大小形态未见异常,表面光滑,肝实质回声均匀,未见明显占位,肝内胆管未见扩张,门静脉主干未见异常,胆囊术后,胆总管上段扩张。入院诊断:细菌性肺炎、医院获得性肺炎、吸入性肺炎、I 型呼吸衰竭、代谢性碱中毒、胸腔积液、2 型糖尿病、陈旧性脑梗死、阿尔茨海默病、眼术后。

2 治疗经过

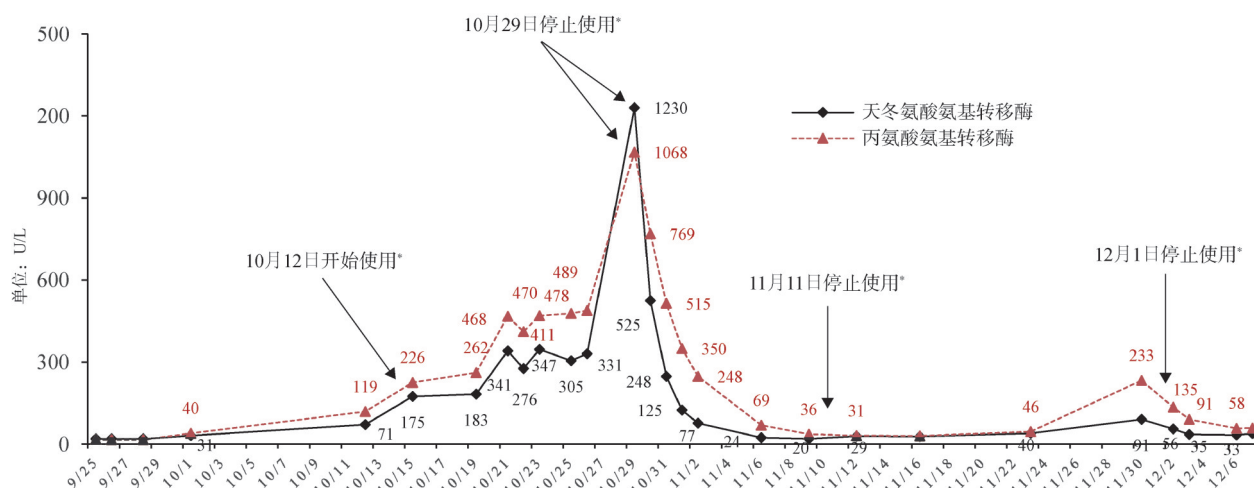
入院后给予盐酸氨溴索注射液化痰、胰岛素注射液调节血糖、那曲肝素钙注射液预防血栓以及肠内营养支持治疗。10 月 12 日,将胰岛素注射液调整为甘精胰岛素注射液 10 单位,每日 1 次,皮下注射;实验室检查提示 AST 71 U/L,ALT 119 U/L,不除外是由那曲肝素钙引起,将其调整为依诺肝素钠,加用还原性谷胱甘肽。10 月 15 日,AST 175 U/L,ALT 226 U/L,升高 3 倍以上。临床药师建议将依诺肝素钠调整为磺达肝癸钠 2.5 mg,每日 1 次,皮下注射,医师采纳建议。10 月 16 日,尿培养提示耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌,予注射用替考拉宁,前 3 剂每 12 h 600 mg,之后 400 mg,每日 1 次,静脉滴注治疗。10 月 17 日—19 日,患者血糖波动在 11.48 mmol/L,甘精胰岛素增至 18 单位并加用小剂量胰岛素注射液。复查 AST 183 U/L,ALT 262 U/L,较前升高。10 月 20 日,复查肝胆胰脾双肾多普勒超声检查,结果同入院。临床药师建议加用多烯磷脂酰胆碱注射液 465 mg,每日 1 次。血糖仍控制不佳,甘精胰岛素调整为 20 单位。10 月 22 日,乙型肝炎 5 项、丙型肝炎抗体、甲型肝炎

抗体 IgM、戊型肝炎抗体 IgM、自身抗体 12 项、体液免疫、抗髓过氧化物酶抗体、抗蛋白酶 3 抗体、抗核抗体等检查均阴性,自身免疫性肝病 6 项:抗肝肾 I 型微抗体抗体阳性(+),消化科会诊结合检查结果诊断为药物性肝损伤,将多烯磷脂酰胆碱注射液调整为异甘草酸镁注射液 100 mg,每日 1 次。患者泌尿系感染好转,临床药师建议停用注射用替考拉宁,减少对肝脏的损害,医师采纳。10 月 23 日,AST 347 U/L,ALT 470 U/L,停用所有可疑药物。10 月 26 日,AST 331 U/L,ALT 489 U/L。10 月 29 日,AST 1230 U/L,ALT 1068 U/L, TBIL 22.4 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 16.5 $\mu\text{mol/L}$ 。临床药师与医师共同梳理患者用药,目前仅用乳果糖口服溶液、肠内营养乳剂(TPF-T)、胰岛素注射液、甘精胰岛素注射液、注射用还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱注射液。临床药师分析可能为甘精胰岛素注射液引起的肝损伤,建议停用,改用胰岛素泵入控制血糖,医师采纳。10 月 30 日,AST 525 U/L,ALT 769 U/L,明显下降。TBIL 43.2 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 33.1 $\mu\text{mol/L}$,升高,予熊去氧胆酸胶囊 0.25 g,每日 1 次。11 月 2 日, TBIL 12 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 7.2 $\mu\text{mol/L}$,基本正常,停用熊去氧胆酸胶囊。11 月 6 日,AST 24 U/L,恢复正常,ALT 69 U/L,轻度升高,停用多烯磷脂酰胆碱注射液。11 月 9 日,AST 20 U/L,ALT 36 U/L,均正常,停用保肝药物。此时患者服用的药物有乳果糖口服溶液、枸橼酸钾颗粒、肠内营养乳剂(TPF-T)、胰岛素注射液,且感染及其他各项指标均好转。

11 月 11 日,血糖控制稳定,医师将降糖方案再次调整为甘精胰岛素注射液。11 月 30 日,AST 91 U/L,ALT 233 U/L,再次升高。停用甘精胰岛素,使用胰岛素注射液泵入,异甘草酸镁、多烯磷脂酰胆碱保肝。12 月 2 日,AST 56 U/L,ALT 135 U/L,明显下降。12 月 6 日,AST 33 U/L,恢复正常,ALT 58 U/L,轻度升高,停用多烯磷脂酰胆碱,单用异甘草酸镁。患者病情稳定,转入康复中心继续治疗。患者使用甘精胰岛素前后 AST、ALT 变化情况如图 1。

3 讨论

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传



注: *甘精胰岛素;天冬氨酸氨基转移酶正常范围为15~40 U/L;丙氨酸氨基转移酶正常范围为9~50 U/L

图1 患者使用甘精胰岛素前后天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶情况变化

统中药、天然药、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;且发病机制复杂,往往是多种机制先后或共同作用的结果,包括药物的直接肝毒性和特异质性肝毒性作用^[2]。目前DILI缺乏特异的诊断指标,已知有1100多种药物具有潜在的肝毒性,常见的有中草药、中成药、非甾体抗炎药、抗感染药物、抗肿瘤药、激素类药物、心血管药物、免疫抑制剂、精神类药物和镇静药物等^[3-5]。药物性肝损伤的危险因素包括遗传学因素和非遗传学因素。遗传学因素主要指药物代谢酶、转运蛋白和人类白细胞抗原系统等的基因多态性与DILI相关^[6]。非遗传学因素包括年龄、性别、种族、饮酒、妊娠、基础疾病、药物等^[7]。

3.1 不良反应关联性评价

该患者既往无肝病史,入院时肝功能指标正常,入院后第18天转氨酶出现升高,逐一停用可疑药物后,转氨酶并未下降,同时排除了病毒性肝炎、自身免疫性肝病、胆道梗阻。在停用甘精胰岛素后,转氨酶逐渐下降至正常。第一次转氨酶升高的原因复杂,可能与患者高龄、感染及用药复杂有关,但在患者转氨酶及其他指标均好转后,复用甘精胰岛素19 d后转氨酶再次出现升高,停用后又逐渐恢复正常。同时排除了病理性因素和前期使用其他药物的因素,考虑甘精胰岛素与转氨酶升高时间关联性强。根据药品不良反应关联性评价分析,该不良反应关联性评价为很可能。

3.2 肝功能异常机制探讨

临床药师查阅甘精胰岛素说明书^[8]发现最常见的不良反应为低血糖,未提及对肝脏的影响,仅在注意事项中提及严重肝损害患者由于葡萄糖异生能力降低及胰岛素代谢降低,对胰岛素的需要量可能减少。临床药师同时检索各中文数据库,截至2021年11月,尚无关于甘精胰岛素致肝功能异常的报道。查阅国外相关文献也未查到甘精胰岛素引起肝功能异常的机制。

LiverTox网曾报道治疗剂量的胰岛素与转氨酶升高或临床明显的肝损伤无关,但在血糖控制不佳的1型糖尿病患者中使用胰岛素会导致糖原增多症或糖原性肝病的临床综合征^[9]。一项随机双盲临床试验的数据中显示,使用甘精胰岛素的患者ALT由基线(21.9±0.6) U/L上升至(23.4±0.9) U/L,出现ALT≥3正常值上限的患者有2名^[10]。有国外学者报道1例因皮下注射过量甘精胰岛素致严重低血糖而持续输注葡萄糖,入院第3天出现上腹痛,ALT 1024 U/L、AST 1064 U/L,腹部CT提示肝肿大,肝活检提示糖原增多^[11]。本例患者是在正常剂量下使用甘精胰岛素出现的肝功能损伤,与文献中报道情况不同,是何种机制引起尚不清楚。

甘精胰岛素为糖尿病治疗中的重要药物。本患者在正常剂量下出现明显的肝功能异常,且2次转氨酶升高与药物使用的时间间隔也不相同;另在2次停用甘精胰岛素后肝功能均恢复正常,故该不良反应可

能是可逆的,早期识别可能会阻止对肝脏的损害。因此,在临床上对于老年患者使用甘精胰岛素时,需要监测肝功能,警惕出现药物性肝损伤,提高用药安全性。临床药师参与患者治疗过程会更加关注药物不良反应,及时协助医师调整治疗方案,为患者用药安全性保驾护航。

【参考文献】

- [1] 冉兴无,母义明,朱大龙,等.成人2型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议(2020版)[J].中国糖尿病杂志,2020,28(10):721-728.
- [2] 于乐成,茅益民,陈成伟.药物性肝损伤诊治指南[J].中华肝脏病杂志,2015,23(11):810-820.
- [3] Li L, Jiang W, Wang J. Clinical analysis of 275 cases of acute drug-induced liver disease [J]. Front Med China, 2007, 1(1): 58-61.
- [4] 柯小丽,翟春颖.154例药物性肝损伤患者的临床特点分析[J].临床合理用药杂志,2021,14(21):168-170.
- [5] 魏仙妮,许惠溢,黄宇虹,等.100例药物性肝损伤的影响因素与治疗方法分析[J].中国药物警戒,2022,19(6):665-669.
- [6] Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury [J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(5): 878-898.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury [J]. J Hepatol, 2019, 70(6): 1222-1261.
- [8] 药智数据.甘精胰岛素注射液说明书[EB/OL].(2017-04-12)[2021-07-25]. <https://db.yaozh.com/instruct/22523/>.
- [9] (MD) Bethesda. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [EB/OL].(2018-04-26)[2021-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548016/>.
- [10] Bergenstal RM, Lunt H, Franek E, et al. Randomized, double-blind clinical trial comparing basal insulin peglispro and insulin glargine, in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 1 diabetes: imagine 3 [J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(11): 1081-1088.
- [11] Tsujimoto T, Takano M, Nishiofuku M, et al. Rapid onset of glycogen storage hepatomegaly in a type-2 diabetic patient after a massive dose of long-acting insulin and large doses of glucose [J]. Intern Med, 2006, 45(7): 469-473.

收稿日期:2021-12-29 本文编辑:李君肇