

依巴斯汀联合润燥止痒胶囊治疗荨麻疹致肝损伤一例

孙雪林¹, 张攀², 胡欣¹

1. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 2. 消化科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

【摘要】 1例36岁女性患者因荨麻疹服用依巴斯汀片和润燥止痒胶囊, 无明显诱因出现面部皮肤及巩膜黄染。实验室检查示: 丙氨酸氨基转移酶569.0 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶652.0 U/L, γ -谷氨酰转肽酶152.0 U/L, 碱性磷酸酶152.0 U/L, 总胆红素77.3 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素72.5 $\mu\text{mol/L}$ 。考虑为药物致肝损伤引起的黄疸, 停用依巴斯汀和润燥止痒胶囊, 入院后给予保肝药物治疗。1周后显示患者治疗效果不佳, 有继续恶化趋势。经会诊后临床药师建议使用糖皮质激素, 加用保肝药治疗, 经过治疗后肝功能恢复正常。

【关键词】 依巴斯汀; 润燥止痒胶囊; 肝损伤; 不良反应; 氨基转移酶

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)09-0090-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.09.018

A case of liver injury caused by ebastin and runzao zhiyang capsule in the treatment of urticaria

SUN Xue-lin¹, ZHANG Pan², HU Xin¹

1. Department of Pharmacy, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory (Beijing Hospital), 2. Department of Gastroenterology, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

【Abstract】 A 36-year-old female took ebastin tablet and runzao zhiyang capsule for urticaria. The patient developed yellow staining of facial skin and sclera. Laboratory tests showed: alanine aminotransferase 569.0 U/L, aspartate aminotransferase 652.0 U/L, gamma-glutamine transpeptidase 152.0 U/L, alkaline phosphatase 152.0 U/L, total bilirubin 77.3 $\mu\text{mol/L}$, direct bilirubin 72.5 $\mu\text{mol/L}$. Considering that jaundice was caused by drug-induced liver injury, ebastin and runzao zhiyang capsule were stopped, and liver protectant were given after admission. One week later, the treatment effect of the patient was suboptimal, and continued to deteriorate. After consultation, glucocorticoids were recommended and liver protectants were added. Liver function of the patient returned to normal after treatment.

【Key words】 ebastin; runzao zhiyang capsule; liver injury; adverse reaction; aminotransferase

1 病例介绍

患者, 女, 36岁。2020年9月至2021年1月因荨麻疹口服依巴斯汀片+润燥止痒胶囊。2020年12月18日身体检查时发现氨基转移酶高(具体不详)。2021年1月3日晚无明显诱因发现面部皮肤及巩膜黄染, 为明确诊断及治疗就诊于北京医院。患者无呕

吐、呕血, 无肝区隐痛及无放射痛, 无食欲不振及消瘦, 无腹痛腹泻, 尿呈深黄色, 大便黄色。腹部CT未见肝内胆管扩张。2021年1月3日实验室检查示: 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 569.0 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 652.0 U/L, γ -谷氨酰转肽酶(gamma-glutamine transpeptidase, γ -GT) 152.0 U/L, 碱

基金项目: 国家重点研发计划(2020YFC2009000、2020YFC2009001)

第一作者: 孙雪林, 博士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: sx1220@163.com

性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) 152.0 U/L, 总胆红素(total bilirubin, TBil) 77.3 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素(direct bilirubin, DBil) 72.5 $\mu\text{mol/L}$, 乙肝5项正常, 考虑为药物所致肝损伤, 停用依巴斯汀和润燥止痒胶囊。给予双环醇片 50 mg, 每日3次, 水飞蓟宾葡甲胺片 200 mg, 每日3次治疗, 以黄疸待查收入院。

入院身体检查: 体温 36.2 $^{\circ}\text{C}$, 脉搏 77 次, 呼吸 18 次, 血压 115/79 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。全身皮肤及巩膜黄染, 心肺听诊无异常, 腹平软, 上腹部剑突下压痛, 肝脾肋下未触及, 无移动性浊音, 肝浊音界存在。2021年1月7日实验室检查结果: DBil 97.3 $\mu\text{mol/L}$, ALT 259.0 U/L, AST 243.0 U/L, γ -GT 152.0 U/L, ALP 180.0 U/L, 结合入院前腹部CT、血常规等检查结果, 考虑肝细胞性黄疸可能性大。

2 治疗经过

入院后给予多烯磷脂酰胆碱注射液 465 mg, 静脉滴注, 每日1次, 注射用还原性谷胱甘肽 1.8 g, 静脉滴注, 每日1次, 双环醇片 50 mg, 每日3次。2021年1月8日, 停用多烯磷脂酰胆碱注射液和双环醇片, 改为注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸 1000 mg, 静脉滴注, 每日1次, 甘草酸二铵肠溶胶囊 150 mg 口服, 每日3次。2021年1月14日实验室检查: ALT 71.0 U/L, AST 424.0 U/L, γ -GT 154.0 U/L, ALP 156.0 U/L, 治疗效果不明显并有继续恶化趋势。临床药师认为患者除了肝损伤外, 可能存在炎性反应, 建议使用糖皮质激素治疗。2021年1月16日给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg, 静脉滴注, 每日1次, 4 d后改为甲泼尼龙片 32 mg 口服, 每日1次, 联合多烯磷脂酰胆碱注射液和注射用还原性谷胱甘肽治疗。2021年1月22日, 患者全身皮肤及巩膜黄染明显减轻。实验室检查结果: ALT 30.0 U/L, AST 31.0 U/L, γ -GT 81.0 U/L, ALP 92.0 U/L, 提示激素治疗效果显著, 准予出院, 出院后激素减量随消化科门诊随诊。1周后患者停用甲泼尼龙片, 随访2周, 患者的肝功能恢复正常。

3 讨论

本例患者因荨麻疹服用依巴斯汀和润燥止痒胶囊5个月出现面部皮肤及巩膜黄染, 实验室检查显示

肝功能异常, 患者由于急性起病, 伴皮肤瘙痒, 经过检查及疾病史和临床表现, 排除先天性非溶血性黄疸、溶血性黄疸、胆汁淤积性黄疸, 实验室检查患者无甲肝、乙肝、丙肝、戊肝等感染病史, 排除病毒性肝炎, 结合长期服药史, 判断可能由于长期服药导致肝损伤, 结合药物性肝损伤的诊断标准^[1-2], 考虑为肝细胞性黄疸可能性最大。

依巴斯汀是第二代抗组胺药, 是一种高选择性的组胺H₁受体阻断药, 对中枢神经系统的胆碱能受体无阻断作用, 主要用于荨麻疹、过敏性鼻炎、湿疹、皮炎、皮肤瘙痒的治疗, 依巴斯汀主要通过肝脏代谢, 建议肝功能障碍或有肝功能障碍史者慎用^[3]。目前文献报道的依巴斯汀导致肝损伤的不良反应包括ALT、AST和ALP升高^[4-6], 大部分患者在停药或使用保肝药物治疗后肝功能恢复正常。润燥止痒胶囊的主要成分包括何首乌、制何首乌、生地黄、桑叶、苦参和红火麻, 其主要功能是养血滋阴、祛风止痒、润肠通便, 主治血虚风燥所致的皮肤瘙痒、痤疮和便秘^[7]。润燥止痒胶囊导致肝损伤的报道目前已有多篇文章发表, 主要和何首乌的毒性有关^[8-11]。本例患者肝细胞损伤类型和既往何首乌导致的肝损伤类型一致^[12]。依巴斯汀和润燥止痒胶囊联用主要用于治疗慢性荨麻疹、慢性湿疹和瘙痒症^[13-16], 但目前尚未有两药联用发生肝损伤的报道。

该患者由于服用依巴斯汀和润燥止痒胶囊5个月突发黄疸, 期间并未服用其他药物, 排除其他原因后可以判定由依巴斯汀和润燥止痒胶囊导致, 但无法说明哪种药物发挥主要作用。依巴斯汀导致的肝损伤有些在停药或使用保肝药物后即可恢复正常^[5-6]。润燥止痒胶囊导致的肝损伤选择保肝药物治疗, 结合患者肝损伤类型, 主要有还原型谷胱甘肽、丁二磺酸腺苷蛋氨酸、异甘草酸镁、乙酰半胱氨酸等治疗^[8-11]。根据药物性肝损伤的基本治疗原则^[17], 首先停用依巴斯汀和润燥止痒胶囊, 选择甘草酸二铵肠溶胶囊进行抗炎保肝治疗, 但治疗后改善不明显。临床药师建议使用糖皮质激素, 医师采纳, 经过甲泼尼龙琥珀酸钠治疗后, 实验室指标和肝功能明显改善。由此可见依巴斯汀和润燥止痒胶囊联用导致的肝损伤比单药更严重, 在临床治疗中需要密切监测, 一旦发现有恶化倾向, 建议及时加用抗炎药物治疗。在使用

激素过程中应避免诱发或加重感染、消化道溃疡、高血糖、骨质疏松等不良反应^[18]。

另外,药品说明书中提示依巴斯汀可导致ALT和ALP升高等肝损伤表现,润燥止痒胶囊的说明书仅提示可能有肝功能异常的报道。因此建议药品监督管理部门加强对该类药品的管理,增加相关的使用风险提示,为临床安全用药提供参考。

【参考文献】

- [1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会消化病学分会,等. 药物性肝损伤基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志,2020,19(10): 868-875.
- [2] Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, et al. Drug-induced liver injury[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019,5(1):58.
- [3] 李福高,徐承智,虞英民. 依巴斯汀临床研究进展[J]. 中国医药导刊,2015,17(4):371-374.
- [4] Talavera Fabuel A, Arias Irigoyen J, Benavente Fernández A. Hepatotoxicidad por ebastina[J]. Gastroenterol Hepatol, 2007, 30(8):506.
- [5] 陈富超,李鹏,方宝霞. 依巴斯汀相关肝损害[J]. 药物不良反应杂志,2009,11(6):432.
- [6] 姜华侨,王飞,吕小群,等. 1例药源性肝损伤的病因药物鉴别报告[J]. 中医杂志,2020,61(9):824-826.
- [7] 刘钟,李东升. 润燥止痒胶囊治疗几种常见皮肤疾病的现状[J]. 中国医学文摘(皮肤科学),2015,32(6):690-694.
- [8] 刘园园. 润燥止痒胶囊致肝损伤1例[J]. 肝脏,2020,25(5): 556-557.
- [9] 徐德铎,恽芸蕾,陶霞,等. 润燥止痒胶囊致严重肝损伤患者的药理学监护实践[J]. 中国药物应用与监测,2020,17(4): 246-248.
- [10] 王霞,谢敏,易旭慧. 临床药师参与2例润燥止痒胶囊致药物性肝损伤的药理学监护[J]. 中南药学,2019,17(6): 919-921.
- [11] 田璐璐,周陶然,吴涓,等. 润燥止痒胶囊致药物性肝损伤1例[J]. 上海医药,2017,38(17):35-37.
- [12] 朱云,刘树红,王伽伯,等. 何首乌及其制剂导致药物性肝损伤的临床分析[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(12):1442-1447.
- [13] 刘必庆,王芳. 润燥止痒胶囊联合依巴斯汀片治疗冬季皮肤瘙痒症临床疗效观察[J]. 皮肤病与性病,2021,43(3):453-454.
- [14] 陈再明,吴事仁,葛维维. 润燥止痒胶囊联合依巴斯汀(开思亭)治疗慢性荨麻疹疗效及对免疫因子水平的影响[J]. 中华中医药学刊,2020,38(3):255-258.
- [15] 党晨. 润燥止痒胶囊联合依巴斯汀治疗慢性湿疹疗效观察[J]. 医学食疗与健康,2020,23(18):76,117.
- [16] 周鹏飞. 依巴斯汀与润燥止痒胶囊配合治疗慢性荨麻疹的有效性探讨[J]. 医学食疗与健康,2020,18(3):96-97.
- [17] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组,南京军区上海肝病临床研究中心. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015,23(11): 810-820.
- [18] 张启颖. 糖皮质激素类药物的用药误区及合理用药分析[J]. 中国医药指南,2020,25(18):45-46.

收稿日期:2022-02-10 本文编辑:任洁