

◇药品不良反应◇

质子泵抑制剂致肝损害 3 例并文献复习

薛晓拉, 夏玉朝, 王延涛, 周淑娟

(郑州市第六人民医院药剂科, 河南 郑州 450015)

摘要: **目的** 提高对质子泵抑制剂(PPIs)致肝损害不良反应的认识。**方法** 报道 3 例使用 PPIs 出现肝损害病例, 并检索相关文献进行文献复习。**结果** PPIs 具有肝毒性, 且女性为高危人群, 及时停药并进行保肝治疗一般预后良好。**结论** PPIs 可引起肝损害, 使用 PPIs 的患者应定期监测肝功能, 出现乏力、皮肤黄染等症状应及时评估其与 PPIs 之间的关系, 及早发现、及时治疗可避免严重肝损害的发生。

关键词: 质子泵抑制剂; 肝损害; 合理用药

doi: 10. 3969/j. issn. 1009-6469. 2018. 12. 052

Proton pump inhibitors-induced liver injury: analysis of 3 cases and literature review

XUE Xiaola, XIA Yuchao, WANG Yantao, ZHOU Shujuan

(Dept of Pharmacy, The Sixth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan 450015)

Abstract: **Objective** The present study was to deepen our understanding on proton pump inhibitors-induced liver injury. **Methods** Three cases of liver injury caused by the use of proton pump inhibitors (PPIs) were reported and the pertinent literature were reviewed. **Results** PPIs-induced hepatotoxicity was more likely to happen in female. The patients always had a good recovery if withdrawal in time. **Conclusion** PPIs may induce liver injury. The patients who used PPIs should monitor liver function timely. Once exhausted or jaundice of the skin appeared, the physician should evaluate the relationship between the discomfort and PPIs usage. Severe adverse reactions could be avoided when discovered and treated as early as possible.

Key words: Proton pump inhibitors; Liver injury; Rational drug use

质子泵抑制剂(PPIs)可有效抑制 H^+/K^+-ATP 酶, 减少胃酸的分泌, 临床主要用于酸相关性疾病的治疗。国内目前用于临床的 PPIs 有奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑和埃索美拉唑, 其疗效肯定, 临床应用广泛。但 PPIs 引起的肝损害偶有发生, 影响其临床应用。

1 病例报告

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 20 mg, 每天 1 次。服药约 1 个月后出现乏力、纳差、尿黄, 生化示总胆红素(TBil) $89.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 丙氨酸氨基转移酶(ALT) $1606 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, 天冬氨酸氨基转移酶(AST) $956 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, 自诉既往体健, 否过敏史, 个人史及家族史无特殊。入院后辅助检查: 甲乙丙丁戊肝抗体及自身免疫抗体均阴性, 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, 复方甘草酸苷注射液 200 mg, 注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸 1 000 mg, 每天 1 次, 口服熊去氧胆酸软胶囊 200 mg, 每天 3 次, 保肝治疗 32 d 后, 生化:

TBil $26.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, ALT $58 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $38 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, 患者肝功好转出院。出院后继续口服甘草酸二铵肠溶胶囊 150 mg, 每天 3 次, 谷胱甘肽片 0.3 g, 每天 3 次, 熊去氧胆酸软胶囊 200 mg, 每天 3 次。2 个月后因“胃炎”口服埃索美拉唑镁肠溶片 20 mg, 每天 1 次, 约半月后, 再次出现胃内不适, 乏力纳差, 恶心厌油, 生化: TBil $15.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, ALT $845 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $532 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, 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, 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。

男, 49 岁, 因胃溃疡给予奥美拉唑注射液 40 mg, 每天 1 次, 使用 3 d 后改为口服奥美拉唑镁肠溶片 40 mg, 每天 1 次, 约 10 d 后出现皮肤、巩膜黄染, 生化示 TBil $142.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, ALT $1045 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $896 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, 相关检查除外急性病毒性肝炎及自身免疫性肝炎, 既往无肝炎病史, 否认食物、药物过敏史, 详细询问患者用药史, 结合文献考虑奥美拉唑引起的药物性肝损害; 停用奥美拉唑镁肠溶片, 静脉给予注射用谷胱甘肽 2.7 g, 每天 1 次, 异甘草酸镁

注射液 100 mg, 每天 1 次, 保肝治疗, 患者黄染逐渐减轻, 15 d 后复查生化: TBil $38.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, ALT $147 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $98 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, 好转出院。

女, 46 岁, 因“乏力、食欲减退”等入院, 查肝功能: TBil $142.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, ALT $578 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $423 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, 给予保肝治疗, 辅助检查: 甲乙丙丁戊肝抗体及自身免疫抗体均阴性; 详细询问其现病史, 自诉因十二指肠球部溃疡口服奥美拉唑肠溶胶囊 40 mg 每天 1 次, 晨起服用, 胶体果胶铋胶囊每次 2 粒, 每天 3 次, 餐前半小时服用, 约 15 d, 期间未服用其他药物; 既往无食物、药物过敏史, 疑为奥美拉唑引起的药物性肝损害, 给予停用奥美拉唑, 继续保肝治疗, 患者不适症状逐渐好转, 10 d 后复查肝功能好转: ALT $65 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $47 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2 讨论

通过检索中国期刊数据库及 Pubmed 1990 年至 2016 年 6 月有关 PPIs 引起肝损害的报道, 共 21 例^[1-11], 结合该 3 例报道, 共计 24 例。其中奥美拉唑相关肝损害的报道(11 例)稍多于其他 PPIs, 这可能与其上市时间早, 临床应用较多有关。发生肝损害最多的年龄段为 41 ~ 60 岁, 这主要是消化性溃疡一般好发于此年龄段^[12]。其发病率也存在明显的性别差异, 男女比例约为 4:1, 而肝损害的发生率男女比例为 3:4 (男性 9 例, 女性 15 例), 提示女性可能是 PPIs 致肝损害的高危人群, 这可能与 PPIs 主要经肝药酶 P450 代谢有关, 因 P450 酶的代谢女性快于男性^[13]。此外, 有研究人员将肝细胞混悬液与不同的肝损害药物混合后进行相关检测, 发现其线粒体损伤、细胞核浓缩及细胞膜的通透性均差异有统计学意义, 而女性更为敏感, 进一步说明不同性别对药物肝损害反应有差异^[14]。

发生肝损害的给药途径以口服给药(20 例)为主, 这主要与 PPIs 口服品种较多, 服用方便有一定的关系。同一种 PPI 引起肝损害的报道中, 给药剂量不一, 差异较大, 提示 PPIs 引起的肝损害并不完全是剂量依赖性^[10]。肝损害的发生多在用药后 1 周内及 4 周后, 说明在用药后应及时监测肝功能, 同时加强对长期用药患者肝功能的监测。

根据受损肝细胞类型的分类^[15], 肝损害可分为肝细胞损伤型 (ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$, 且 $R \geq 5$, $R = (\text{ALT 实测值}/\text{ULN})/(\text{AKP 实测值}/\text{ULN})$)、胆汁淤积型 (ALP $\geq 2 \times \text{ULN}$, 且 $R \leq 2$)、混合型 (ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$, ALP $\geq 2 \times \text{ULN}$, 且 $2 < R < 5$)。对其中 ALT 和 AKP 数值完整的 11 例病例进行计算可知, 肝细胞损伤型 8 例, 胆汁淤积型 1 例, 混合型 2 例, 可见 PPIs 致

肝损害以肝细胞损伤型多见, 这与药物所致肝损害的表现类型相一致^[16]。

24 例报道中, 2 例无明显临床症状, 体检发现肝功能异常。22 例有症状者中乏力、恶心为主要症状 12 例, 皮肤、巩膜黄染为主要症状 7 例, 2 例上腹部不适为主, 1 例初发症状为皮疹、瘙痒。出现肝损害后均停用 PPIs, 11 例未进行特殊处理, 1 例给予西替利嗪, 12 例给予保肝药物对症治疗, 其中 1 例雷贝拉唑介导的免疫性肝损害在保肝治疗的基础上给予激素及硫唑嘌呤抑制免疫反应^[11]。经过治疗, 患者的症状减轻, 肝功能逐渐好转。一般恢复时间为 6d 至 2 个月, 最长停药 6 个月后肝功能完全好转。3 例患者肝功能恢复后再次服用 PPIs 后再次发生肝损害, 余 21 例停用 PPIs 后未再使用。有报道, 停药后肝细胞损伤型恢复时间约 (3.1 ± 3.1) 周^[17], 胆汁淤积型约 3 个月至 3 年^[18]。PPIs 致肝损害以肝细胞损伤型为主^[19], 其恢复时间相对较短, 且一般预后良好。

PPIs 致肝损害的确切机制尚不明确。由于大多数 PPIs 主要经肝药酶 P450 代谢, 而该酶常与药物性肝损害有关, 故有观点认为 PPIs 引起肝损害的机制可能是由 P450 酶的基因多态性引起的^[20], 女性易发生肝损害也有力支持这一观点。但雷贝拉唑、泮托拉唑的代谢并不完全依赖于 P450 酶, 提示还有其他可能的机制存在, 另一观点认为这与患者的个体特异质有关^[9]。PPIs 致肝损害的确切机制还有待进一步研究。

3 结论

PPIs 临床应用广泛, 安全性较好, 临床常见的不良反应有腹痛、腹胀、恶心等胃肠道不适, 偶可发生肝损害, 虽较为少见, 但肝损害的出现常会导致患者乏力不适, 停用 PPIs, 必要时还需对症处理。PPIs 引起的肝损害效应及其机制尚不明确, 需要进一步研究。故临床医师在使用 PPIs 的过程中, 应密切监测患者肝功能, 对用药 1 周内及超过 4 周、女性患者尤应注意。一旦患者出现乏力、纳差、黄染等临床症状或生化转氨酶、胆红素等升高, 应及时评估其与药物之间的相关性, 分析肝损害的类型, 并给予合理的处理措施, 减少药物对患者肝脏的进一步损害, 以确保用药安全合理有效。

参考文献

- [1] KOURY SI, STONE CK, CHARITE DD. Omeprazole and the development of acute hepatitis[J]. European Journal of Emergency Medicine, 1998, 5(4): 467-469.