

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.08.057

◇药品不良反应◇

药物相互作用致三酰甘油升高 1 例

孙臻¹, 黎俊禹¹, 胡代菊^{2a}, 胡晓文^{2a}, 苏丹^{2b}, 杨昭毅^{2b}作者单位:¹三亚市妇幼保健院药剂科,海南 三亚 572000;²中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院),^a呼吸内科,^b药剂科,安徽 合肥 230001

通信作者:苏丹,女,副主任药师,研究方向为临床药学与医院药事管理,E-mail:sudan422@126.com

摘要:目的 报道并分析西罗莫司致高三酰甘油血症 1 例,提高临床重视西罗莫司对血脂代谢的影响。方法 1 例肝移植病人使用西罗莫司后引起高三酰甘油血症的关联性评价及查阅文献印证。结果 住院第 7 日查血生化示:总胆固醇 2.80 mmol/L,三酰甘油 7.74 mmol/L;西罗莫司血药浓度为 20 ng/mL;立即停用西罗莫司。住院第 14 日西罗莫司血药浓度为 7 ng/mL,住院第 21 日复查血生化示:总胆固醇 2.75 mmol/L,三酰甘油 4.77 mmol/L。结论 该肝移植术后病人并发高三酰甘油血症很可能是西罗莫司引起。在应用西罗莫司时,应严密监测病人血脂情况,一旦出现三酰甘油值增加,应及时调整西罗莫司给药方案以期维持其血药浓度在基线范围内,从而降低其对血脂代谢的影响。

关键词:高三酰甘油血症; 药物毒性; 药物相互作用; 西罗莫司; 伏立康唑; 肝移植术后; 药物副反应报告系统

Case analysis of drug interactions-induced abnormal elevation of triglycerides in a patient

SUN Zhen¹, LI Junyu¹, HU Daiju^{2a}, HU Xiaowen^{2a}, SU Dan^{2b}, YANG Zhaoyi^{2b}Author Affiliations:¹Department of Pharmacy, Sanya Women and Children Hospital, Sanya, Hainan 572000, China;^{2a}Department of Respiratory Medicine, ^{2b}Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: Objective To report a case of hypertriglyceridemia caused by sirolimus and to remind physician to pay attention to the the effect of sirolimus on blood lipid metabolism. **Methods** Evaluate the association between sirolimus regimen therapy and hyperglycemia in 1 patient with liver transplantation. **Results** Blood biochemical examination on the 7th day of hospitalization showed total cholesterol of 2.80 mmol/L and triglyceride of 7.74 mmol/L. The blood concentration of sirolimus was 20 ng/mL. Stop sirolimus regimen immediately. On the 14th day of hospitalization, the blood concentration of siroximus was 7 ng/mL, and the blood biochemical examination on the 21st day of hospitalization showed total cholesterol of 2.75 mmol/L and triglyceride of 4.77 mmol/L. **Conclusion** The development of hyperglycemia in this patient after liver transplantation was most likely caused by sirolimus. We should pay more attention to the patient's blood lipid metabolism during sirolimus regimen therapy. Once the triacylglycerol value increases, the sirolimus regimen therapy should be adjusted in time to maintain the sirolimus concentrations within the baseline range and reduce the effect of sirolimus on blood lipid metabolism.

Key words: Hypertriglyceridemia; Drug toxicity; Drug interactions; Sirolimus; Voriconazole; After liver transplantation; Adverse drug reaction reporting systems

移植后真菌感染是常见的并发症,死亡率^[1-2]。伏立康唑(VIZ)抗菌谱广、活性强,因此在移植术后真菌感染的治疗与预防上应用日益广泛。VOZ 通过肝脏 CYP450 酶(CYP)系 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 代谢,与多种药物之间存在着相互作用。本案例即为 1 例肝移植术后病人抗真菌感染治疗过程中表现出 VOZ 与西罗莫司明显相互

作用引起三酰甘油升高的典型案例,笔者通过该案例介绍药物不同相互作用引起不良反应的识别、处理及相关机制。药物相互作用对器官移植术后病人调整免疫抑制剂的剂量有着重要意义,同时也是临床药师开展药学监护的重要切入点。

1 病史摘要

男,36 岁,2 月前开始无明显诱因下出现胸部不

适,主要位于右侧上胸部,深呼吸时明显,病人一直未重视,但是上述症状持续存在。病人于1月前在外院就诊,经胸部CT检查发现肺内异常,开始给以注射用美洛西林舒巴坦(3 g,每8小时1次)联合注射用替考拉宁(200 mg,每日1次)抗感染治疗1周,复查胸部CT病灶无明显吸收。后于2016-11-01开始给以注射用VOZ(200 mg,每12小时1次)抗真菌感染治疗,10 d后复查胸部CT提示病灶较前有所吸收。于2016-11-15改为VOZ片(200 mg,每12小时1次)序贯治疗,病人现仍有右上胸部不适,较前略有减轻。

该病人有乙肝及肝癌病史,2015年5月份于外院行肝癌手术肝移植,术后长期服用他克莫司胶囊(0.5 mg,每日3次)、西罗莫司片(1 mg,每日1次),定期监测药物浓度,结果均在正常范围内;现为进一步治疗,遂于2016年11月24日来安徽省立医院,门诊拟“胸闷待查,肝癌移植后”收住呼吸内科。

该病人此次胸部不适自发病以来,因长期腹泻而服用米曲菌胰酶片(244 mg,每日1次)。此次入住安徽省立医院后给予VOZ片(辉瑞制药有限公司,批号F10215530,0.2 g,每日2次)抗真菌治疗,根据病史继续给予移植术后开具的药物:他克莫司胶囊(安斯泰来制药有限公司,批号OE2061A,0.5 mg,每日2次)、西罗莫司片(辉瑞制药有限公司,批号F91692,1 mg,每日1次)、熊去氧胆酸胶囊(750 mg,每日3次)、恩替卡韦分散片(0.5 mg,每日1次);住院期间根据情况加用肾衰宁片(1.8 g,每日3次)、注射用还原型谷胱甘肽(1.2 g,每日1次)、发酵虫草菌粉Cs-4(金水宝胶囊,0.99 g,每日3次)对症处理。

于住院第7日(2016-11-30)查血生化示:总胆固醇2.80 mmol/L,三酰甘油7.74 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇0.5 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇0.85 mmol/L,极低密度脂蛋白胆固醇1.45 mmol/L。结合该病人入院前最近一次体检报告,其血脂相关检查包括总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、三酰甘油数值未见异常,临床药师分析该病人三酰甘油异常升高可能是西罗莫司所致,考虑病人抗真菌治疗疗程未滿,遂建议医生立即停用西罗莫司并检测西罗莫司血药浓度,医生采纳,予停用西罗莫司。

住院第7日回报西罗莫司血药浓度为20 ng/mL,住院第14日(2016-12-07)西罗莫司血药浓度为7 ng/mL,住院第21日(2016-12-14)复查血生化示:总胆固醇2.75 mmol/L,三酰甘油4.77 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇0.52 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇1.12 mmol/L,极低密度脂蛋白胆固醇1.11 mmol/L,血样检测值变化趋势如图1所示。

2 结果

根据国家药品不良反应监测中心指定的因果关系评价方法,采用标准化算法Naranjo评定法^[5],评分为4分,判定为可能。即该肝移植术后病人并发高三酰甘油血症很可能是西罗莫司引起。

3 讨论

3.1 三酰甘油升高的常见原因分析 三酰甘油与动脉粥样硬化性心血管疾病风险密切相关^[3]。三酰甘油大部分是从饮食中获得的,少部分是人体自身合成的。三酰甘油增高^[4]主要见于家族性高三酰甘油血症、家族性混合性高脂血症、冠心病、糖尿病、肾病综合征、甲状腺功能减退、胆管阻塞、糖尿

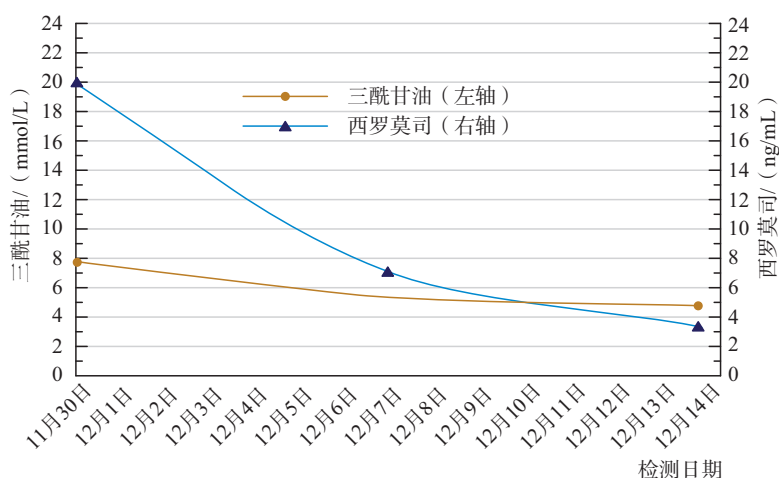


图1 肝移植术后长期应用伏立康唑和西罗莫司入院后三酰甘油和西罗莫司的血样检测值

累积症、酗酒、急性胰腺炎。因不良生活习惯导致的三酰甘油升高,是因为三酰甘油大部分是从饮食中获得,当进食大量脂肪类,尤其是动物脂肪食品后,可测得体内三酰甘油水平明显升高;而过多的碳水化合物、尤其是加工精细的粮食进入体内后,则引起血糖升高,合成更多的三酰甘油,从而引起三酰甘油检测值的升高。

通过该病人病史可知其无上述疾病,直系家属亦否认心血管疾病,同时,其近年来饮食规律且以清淡为主,在排除这些因素后高度怀疑三酰甘油的升高与药物的使用相关。

3.2 高三酰甘油与药物相关性分析 本例病人在入院治疗期间,口服 VOZ 片同时使用的药物包括他克莫司、西罗莫司、熊去氧胆酸胶囊、恩替卡韦分散片、肾衰宁片、注射用还原型谷胱甘肽、金水宝胶囊,其中,他克莫司、西罗莫司、恩替卡韦分散片、熊去氧胆酸胶囊在院外一直服用,于治疗第 7 日后查三酰甘油提示升高,停用西罗莫司 8 d 后复查三酰甘油数值下降近一倍。该病人服用的西罗莫司与三酰甘油异常升高有合理的时间关联性,且三酰甘油升高为该药已知的不良反应,停药后三酰甘油指标下降。结合该病人入院前最近一次体检报告,其血脂相关检查包括总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、三酰甘油数值未见异常,提示该病人既往一直使用该药未见该不良反应发生,故考虑此次药物不良反应的发生与合并用药有关。其 Naranjo^[5] 评分为 4 分,判定为可能。

3.3 西罗莫司致三酰甘油升高的相关机制分析

西罗莫司作为雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂,可通过雷帕霉素靶蛋白复合体 1(mTORC1)以及雷帕霉素靶蛋白复合体 2(mTORC2)起作用^[6-7]。多项动物研究以及临床研究表明 mTOR,特别是 mTORC1,对于调节脂肪的稳态具有重要作用。整体来说 mTORC1 和 mTORC2 主要促进脂肪细胞的形成及脂肪合成;此外 mTORC1 主要抑制脂肪的分解以及 β 氧化,进而促进能量的储存^[8]。西罗莫司通过 mTORC1 对脂肪细胞的形成、脂肪合成、分解、储存、转运以及 β 氧化起重要作用^[9],mTORC2 主要参与脂肪细胞的形成^[10]。

该病人 2015 年肝移植术后一直服用西罗莫司,最近一次体检报告提示三酰甘油未见异常,使用 VOZ 后于本院检查三酰甘油异常升高应高度怀疑是药物相互作用引起。西罗莫司说明书中指出三酰甘油值升高为常见不良反应,合并用药产生相互作用时,不良反应发生率增加。临床常见的药物相

互作用主要表现在药动学相互作用,即药物在吸收、分布、代谢和排泄环节上的相互影响,其中代谢相互作用约占全部药物相互作用的 40%^[11];大约有 60% 的处方药需经过 CYP 酶代谢,主要是 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 五种,占 CYP 酶的 95%。其中大约 55% 的药物经 CYP3A4 代谢^[12];另外,P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是一种药物转运蛋白,可将细胞内的药物泵出胞外,降低细胞内的药物浓度,从而减少药物的吸收,引起血药浓度降低,减轻细胞毒性或产生耐药性。反之,血药浓度增加,细胞毒性增加。常见的 P-gp 底物及抑制剂有红霉素、伊曲康唑、他克莫司、西罗莫司等^[13]。

对该病人而言,其所用药物 VOZ 与他克莫司均为 CYP3A4 酶抑制剂^[14],均有可能通过抑制 CYP3A4 代谢酶活性而引起西罗莫司代谢异常使得其血药浓度升高。Mathis 等^[15]报道 2 例长期服用西罗莫司病人分别口服 VOZ、氟康唑后引起西罗莫司血药浓度升高;Surowiec 等^[16]报道 1 例病人在口服西罗莫司后 76.5 h、91.3 h 分别静脉给药 VOZ420 mg,发现西罗莫司血药浓度在使用 VOZ 后 48 h 浓度达到给药前的 2 倍。西罗莫司作为肠道中 P-gp 的底物之一,其生物利用度和消除程度均有可能受 P-gp 抑制剂的影响^[17],西罗莫司和他克莫司虽然是较弱的 P-gp 抑制剂^[18-19],但两者同时使用可能增强 P-gp 抑制作用,从而引起血药浓度升高。

综上可知,西罗莫司作为一种新型免疫抑制剂,用于病人移植术后排异反应,同时,在接受治疗的病人中存在该药物引起高脂血症的可能性。林俊等^[20]报道 2 例肾移植术后病人口服西罗莫司发生单纯三酰甘油升高。陈琰等^[21]报道 8 例病人口服西罗莫司发生高胆固醇血症合并高三酰甘油血症。结合文献报道及此次病例病人使用 VOZ 抗真菌治疗的情况,由 ADR 发生时间相关性分析,本例病人三酰甘油的升高主要考虑因 CYP3A4 代谢酶抑制而引起西罗莫司血药浓度升高至正常值 4 倍,从而影响脂肪代谢,主要表现为高三酰甘油血症。

3.4 药物相互作用机制导致三酰甘油升高的处理 对该病人而言,其所用药物 VOZ(CYP3A4 酶底物、CYP3A4 酶强抑制剂),西罗莫司(CYP3A4 酶底物、P-gp 糖蛋白底物),他克莫司(CYP3A4 酶弱抑制剂、P-gp 糖蛋白抑制剂)之间均有可能因不同相互作用机制而引起他克莫司、西罗莫司代谢异常使得其血药浓度发生变化^[14]。

某厂家说明书中虽提及他克莫司可引起高三

酰甘油血症,但该病人所用他克莫司厂家说明书并未提及该不良反应,同时,查阅国内外文献未见他克莫司引起高三酰甘油血症的报道,由此推测本例病人三酰甘油的升高由他克莫司引起的可能性较小。

同时,经与文献[14]对比显示西罗莫司与他克莫司不良反应表现不同,在代谢方面,西罗莫司以高三酰甘油血症为主,他克莫司以血糖升高为主;另外,西罗莫司还常见口唇黏膜病变,如口唇溃疡、白斑,而他克莫司比较少出现;综上,临床药师高度怀疑本例病人三酰甘油的升高与 VOZ 影响 CYP3A4 酶代谢及 P-gp 糖蛋白底物活性而引起西罗莫司血药浓度增高有关,结合 Saad 等^[22]文献报道,药师建议临床医师先停用西罗莫司,并检测他克莫司与西罗莫司血药浓度动态变化。停药后第一周和第二周复查血药浓度,西罗莫司谷浓度由 20 ng/mL 降至正常范围,三酰甘油也随之显示出明显的下降趋势(图 1)。

4 结论

本病例提示临床,在使用 VOZ 期间合并用药可导致经 CYP450 酶代谢药物的血药浓度发生变化,若药物浓度升高则增加不良反应发生风险,若药物浓度降低则不能达到药物治疗浓度,因此需要重视药物相互作用。在 VOZ 抗真菌治疗过程中,必须同时使用某种经 CYP450 酶代谢的药物时,并且病人所服药物具有发生 P-gp 相互作用的可能性,应该调整给药方案并做好相应的药学监护。

参考文献

- [1] OK AA, ÖZDEMİR BH, KIRNAP M, et al. Invasive fungal infections in liver transplant recipients [J]. *Experimental & Clinical Transplantation*, 2014, 82(1):110-116.
- [2] 扈容英. 医院内侵袭性真菌感染的前瞻性研究[D]. 银川:宁夏医科大学, 2013.
- [3] 马丽芬, 苏振丽, 徐晶, 等. 小剂量阿托伐他汀钙联合苯扎贝特治疗混合型高脂血症合并高尿酸血症的临床观察[J]. *安徽医药*, 2018, 22(7):1376-1379.
- [4] 万学红, 卢雪峰. 诊断学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:200-202.
- [5] 刘敏, 李忠东. 实例探讨药物引起 SJS 或 TEN 的评分方法-Naranjo 评分与 ALDEN 评分比较[J]. *中国药物应用与监测*, 2014, 11(4):247-249.
- [6] ZECHNER R, ZIMMERMANN R, EICHMANN TO, et al. FAT SIGNALS-lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling [J]. *Cell metabolism*, 2012, 15(3):279-291.
- [7] SIPULA IJ, BROWN NG, PERDOMO G. Rapamycin-mediated inhibition of mammalian target of rapamycin in skeletal muscle cells reduces glucose utilization and increases fatty acid oxidation [J]. *Metabolism-clinical & Experimental*, 2006, 55(12):1637-1644.
- [8] BENTZINGER CF, ROMANINO K, CLOETTA D, et al. Skeletal muscle-specific ablation of raptor, but not of rictor, causes metabolic changes and results in muscle dystrophy [J]. *Cell Metabolism*, 2008, 8(5):411-424.
- [9] ROMANINO K, MAZELIN L, ALBERT V, et al. Myopathy caused by mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) inactivation is not reversed by restoring mitochondrial function [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108(51):20808-20813.
- [10] SINGH R, KAUSHIK S, WANG Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism [J]. *Nature*, 2009, 458(7242):1131-1135.
- [11] 刘治军. 体内药物相互作用研究进展 [J]. *继续医学教育*, 2006, 20(28):5-9.
- [12] BIBI Z. Role of cytochrome P450 in drug interactions [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2008, 5:27.
- [13] MARZOLINI C, PAUS E, BUCLIN T, et al. Polymorphisms in human MDRI (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2004, 75(1):13-33.
- [14] FDA. Drug development and drug interactions: table of substrates, inhibitors and inducers [EB/OL]. (2016-09-26) [2018-08-20]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers#table%205-2>.
- [15] MATHIS AS, SHAH NK, FRIEDMAN GS. Combined use of sirolimus and voriconazole in renal transplantation: a report of two cases [J]. *Transplantation proceedings*, 2004, 36(9):2708-2709.
- [16] SUROWIECD, DEPESTEL DD, CARVER PL. Concurrent administration of sirolimus and voriconazole: a pilot study assessing safety and approaches to appropriate management [J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(6):719-729.
- [17] 李琴, 李晓宇, 刘皋林. 药物相互作用对免疫抑制剂合理用药的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2011, 27(8):629-633.
- [18] YACYSHYN BR, BOWEN-YACYSHYN MB, PILARSKI LM. Inhibition by rapamycin of P-glycoprotein 170-mediated export from normal lymphocytes [J]. *Scandinavian Journal of Immunology*, 1996, 43(4):449-455.
- [19] KOCHI S, TAKANAGA H, MATSUO H, et al. Effect of cyclosporin A or tacrolimus on the function of blood-brain barrier cells [J]. *European Journal of Pharmacology*, 1999, 372(3):287-295.
- [20] 林俊, 唐雅望, 杜林栋, 等. 西罗莫司替代钙调素抑制剂在慢性移植肾功能减退患者中使用的临床观察 [J]. *中华外科杂志*, 2008, 46(1):70-71.
- [21] 陈琰, 蔡勇, 杨梅, 等. 肾移植受者转换应用西罗莫司的临床疗效 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2009, 10(10):907-908.
- [22] SAAD AH, DEPESTEL DD, CARVER PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants [J]. *Pharmacotherapy*, 2006, 26(12):1730-1744.

(收稿日期:2018-09-04, 修回日期:2018-09-25)