

依折麦布联合脉血康胶囊致儿童肝酶升高1例

关丽叶, 方灵芝, 赵娜

作者单位: 河北省人民医院药学部, 河北 石家庄 050051

基金项目: 河北省卫生健康委医学科学研究课题(20190402)

摘要:目的 分析依折麦布与脉血康胶囊联合使用对儿童肝酶的影响。方法 依折麦布联合脉血康胶囊致儿童肝酶升高1例病案分析。结果 该病儿肝酶升高与依折麦布和脉血康胶囊的关联性评价为可能。结论 要重视儿童发生的药物性肝损伤并做好不良反应的防治。

关键词: 药物性肝损伤; 依折麦布; 脉血康; 儿童

Increased transaminase levels caused by co-administration of ezetimibe and maixuekang capsule in one case of child

GUAN Liye, FANG Lingzhi, ZHAO Na

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

Abstract: Objective To report and analyze the increased transaminase levels in one child caused by co-administration of ezetimibe and maixuekang capsule, to remind physician pay attention to liver damage in children. **Methods** Analyze this case of increased transaminase levels caused by co-administration of ezetimibe and maixuekang capsules in children. **Results** Increasing of transaminase levels in this child was mostly caused by co-administration of ezetimibe and maixuekang capsules. **Conclusion** We should pay more attention to the drug-induced liver injury in children and prepare for the prevention and treatment of adverse reactions.

Key words: Drug-induced liver injury; Ezetimibe; Maixuekang capsule; Child

2018年10月河北省人民医院发现1例肾病综合征复发病儿在使用依折麦布联合脉血康胶囊治疗过程中致肝酶升高, 报告如下。

1 病例资料

男, 14岁, 身高156.5 cm, 体质量59.6 kg, 体质量指数(BMI)24.50 kg/m², 因“间断双下肢水肿7年余, 咳嗽、咳痰半月, 腹泻1周”入院。病儿7年前无明显诱因出现颜面部水肿, 未诊治, 后着凉后出现轻微流涕, 水肿逐渐加重, 波及会阴部, 查血白蛋白10.40 g/L, 尿蛋白3⁺, 24 h尿蛋白定量10.40 g, 诊断为“肾病综合征”。2011年3月行肾穿刺活检术提示病理类型为“肾小球微小病变”。病儿肾病反复发作, 曾激素联合环磷酰胺、他克莫司等治疗, 2018年7月开始单用甲泼尼龙片4 mg治疗。半月前病儿无明显诱因出现咳嗽、咳痰, 伴双下肢水肿, 查尿蛋白3⁺, 考虑病儿肾病复发, 加用甲泼尼龙片48 mg治疗。1周前病儿出现腹泻, 6~7次/日, 为稀水样便, 为求进一步诊治就诊于我院。

病儿入院后完善相关检查, 尿蛋白3⁺, 24 h尿蛋白定量12.43 g, 白蛋白(ALB) 10.40 g/L, 血肌酐(SCr) 68.38 μmol/L, 总胆固醇(TC) 21.44 mmol/L, 三

酰甘油(TG) 6.27 mmol/L, 总胆红素(TBil) 3.30 μmol/L, 丙氨酸氨基转移酶(ALT) 8.40 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶(AST) 16.90 U/L, 碱性磷酸酶(ALP) 88.90 U/L, γ-谷氨酰转肽酶(γ-GGT) 12.10 U/L。10月8日, 将甲泼尼龙片48 mg换为注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg, 每天1次, 静脉注射治疗, 辅以碳酸钙D₃片和骨化三醇胶丸预防激素引起的骨质疏松; 病儿胆固醇较高, 给予依折麦布10 mg, 每天1次, 调脂治疗。10月15日查肝功能: TBil 3.60 μmol/L, ALT 20.50 U/L, AST 17.90 U/L, ALP 68.40 U/L, γ-GGT 20.00 U/L。10月21日, 病儿凝血偏高凝状态, 给予脉血康胶囊0.5 g, 每天3次, 活血化瘀。10月27日复查肝功能: TBil 6.70 μmol/L, ALT 153.80 U/L, AST 127.50 U/L, ALP 81.30 U/L, γ-GGT 204.00 U/L。病儿肝酶较前明显升高, 遂停用依折麦布和脉血康胶囊, 加用双环醇片25 mg, 每天3次和谷胱甘肽片0.3 g, 每天3次, 保肝治疗。11月5日复查肝功能: TBil 7.90 μmol/L, ALT 67.40 U/L, AST 54.10 U/L, ALP 58.60 U/L, γ-GGT 222.60 U/L, 病儿肝功能好转停用保肝药于当日出院。出院后病儿继续服用甲泼尼龙片, 11月20日门诊复查肝功能: TBil 8.30 μmol/L, ALT 35.80

U/L, AST 22.00 U/L, ALP 74.80 U/L, γ -GGT 58.90 U/L。

2 讨论

根据药品不良反应关联性评价标准:(1)检查甲、乙、丙型肝炎病毒、巨细胞病毒、EB病毒和单纯疱疹病毒等均为阴性,可排除病毒性肝炎所致肝功能异常。(2)本次不良反应的发生与药物使用有合理的时间关系。患儿因血脂高使用依折麦布,10月15日肝酶有所上升,但仍处于正常范围内。10月21日加用脉血康胶囊,10月27日肝酶急剧上升,停用依折麦布和脉血康胶囊,加用保肝药物后肝酶有所下降,因此,可以判断患儿肝酶升高与依折麦布联合脉血康的使用有关。(3)依折麦布片说明书中提到“该药可致ALT和/或AST升高、 γ -GGT升高,肝功能检测异常”,因此符合该药已知的不良反应类型。脉血康胶囊说明书中不良反应尚不明确,且无肝酶升高不良反应的相关报道。(4)患儿入院前及出院后一直口服甲泼尼龙片、碳酸钙D₃片和骨化三醇胶丸,入院时及出院后查肝功能正常,仅在住院期间使用等效剂量的静脉用甲泼尼龙,因此,可排除上述三种药物导致的肝功能异常。(5)停用依折麦布、脉血康,加用保肝药后患儿肝功能逐渐好转。综上所述,该患儿此次住院期间出现的肝酶升高与依折麦布联合脉血康胶囊存在“很可能”的关系。

高脂血症为肾病综合征患儿的常见并发症,依折麦布是一种新型肠道胆固醇吸收抑制剂,可单独应用,也可与其他药物联合应用降低胆固醇^[1-2]。此外,也有研究表明依折麦布与辛伐他汀联合对肾脏有一定的保护作用^[3]。依折麦布常见的不良反应包括头痛、上呼吸道感染、背痛、肌肉骨骼疼痛、便秘等^[4]。两个大型随机、双盲、安慰剂对照试验对依折麦布的有效性和安全性进行了评价,发现其引起肝酶升高的发生率均小于1%^[5-6]。Pandor^[4]对依折麦布的有效性和安全性的系统评价也得到了相同的结论。两篇文献报道了单用依折麦布或与其他降脂药物联合导致致命性肝衰竭^[7-8]的病例。上述报道均发生在成人,未见儿童个案报道。Bhardwaj和Chalasani^[9]报道,依折麦布引起肝毒性的概率可能比报道的要高,且胆汁淤积型肝损伤和急性自身免疫性肝损伤比较罕见。虽然依折麦布不会诱导或抑制肝药酶系统,但其诱发肝损伤的机制仍可能与该药的代谢有关;它被迅速吸收,进入体内后被葡萄糖醛酸化产生活性代谢产物并且存在显著的肠肝循环,使依折麦布及其代谢产物的毒性在肝脏积累^[10]。

脉血康胶囊中有效成分水蛭素具有高度特异的抗凝血酶活性、抗凝抗血栓形成,能够降低蛋白

尿,改善肾功能,降低血脂等多种药理作用^[11-12]。其与依折麦布联用可改善肾病综合征患儿高凝状态和高胆固醇血症^[13-15]。刘岐等^[16]对脉血康胶囊长期服用的疗效和安全性进行了评价,其不良反应主要表现在消化道出血、皮肤黏膜自发性瘀斑、牙龈出血、腹胀、恶心、过敏反应等。目前未发现脉血康胶囊及水蛭素导致严重肝损伤的病例。脉血康胶囊为中药制剂,有文献^[17]报道在我国引起儿童药物性肝损伤的主要药物中中药排名第二,所以中药引起肝损伤的不良反应不容忽视。中药引起肝脏损害的原因尚未完全阐明,其可能的发病机制为:药物毒性成分直接导致肝损伤;免疫因素,中药或其代谢产物通过免疫介导机制损害肝脏^[18]。近年来,中药特异质肝损伤逐步被证实,并且形成了中药特异质肝损伤(IDILI)免疫应激“三因致毒”机制假说,即当机体处于免疫功能亢进时,药物中的免疫促进物质进一步增强机体免疫,使肝脏对药物中肝损伤易感成分的敏感性增强,从而诱发IDILI^[19]。

由于儿童合并基础疾病少、对药物敏感性不同、用药疗程短等原因,长期以来认为儿童发生药物性肝损伤的风险较低^[20]。但是,近年来有研究发现儿童,尤其是青少年,发生药物性肝损伤的风险更高^[21]。这可能与大部分药物缺乏儿童给药剂量,儿童肝药酶不成熟以及对儿童发生药物肝毒性的风险认识不足等原因有关。本案例中患儿为青少年,应用依折麦布联合中成药脉血康联合降血脂,其发生药物性肝损伤的风险较高,应密切监测肝功能相关指标。

参考文献

- [1] KOSOGLOU T, STATKEVICH P, JOHNSON-LEVONAS AO, et al. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions [J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44(5): 467-494.
- [2] 司全金. 胆固醇吸收抑制剂依折麦布的临床应用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(5): 479-480.
- [3] 张小方, 曹广海, 王静. 依折麦布联合辛伐他汀对慢性肾炎伴高血压患者心肾保护效果的临床研究[J]. 安徽医药, 2016, 20(8): 1560-1564.
- [4] PANDOR A, ARA RM, TUMUR I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Intern Med, 2009, 265(5): 568-580.
- [5] DUJOVNE CA, ETTINGER MP, MCNER JF, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia [J]. Am J Cardiol, 2002, 90(10): 1092-1097.
- [6] KNOPP RH, GITTER H, TRUITT T, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia [J]. Eur Heart J, 2003, 24(8): 729-741.

- [7] CASTELLOTE J, ARIZA J, ROTA R, et al. Serious drug-induced liver disease secondary to ezetimibe [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(32):5098-5099.
- [8] STOLK MF, BECX MC, KUYPERS KC, et al. Severe hepatic side effects of ezetimibe [J]. *Clin Gastroenterol H*, 2006, 4(7):908-911.
- [9] BHARDWAJ SS, CHALASANI N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity [J]. *Clin Liver Dis*, 2007, 11(3):597-613.
- [10] LANDMESSER U, BAHLMANN F, MUELLER M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans [J]. *Circulation*, 2005, 111(18):2356-2363.
- [11] 黄伟, 张碧华. 脉血康胶囊的应用研究 [J]. *首都医药*, 2011, 18(20):30-32.
- [12] 张和鞞, 王丽萍. 水蛭素的研究进展 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013, 14(1):76-78.
- [13] 史耀勋. 脉血康胶囊治疗原发性肾病综合征60例临床研究 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(4):8-10. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2018.04.004.
- [14] 刘进, 盛丹. 脉血康对原发性肾病综合征血脂及血液流变学的影响 [J]. *中国科技信息*, 2005, 5(10):140.
- [15] 刘蒙蒙, 陈学勋, 秦萍, 等. 脉血康胶囊对特发性膜性肾病患者血栓弹力图影响及其疗效观察 [J]. *中成药*, 2016, 38(4):751-755.
- [16] 刘岐, 王茜, 陈文阁. 脉血康胶囊长期服用的疗效及安全性评价 [J]. *中医药学报*, 2018, 46(5):89-92.
- [17] 陈香宇, 黄冠华, 马军. 重视中药引起的肝损伤 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2008, 17(8):607-610.
- [18] 钟笛箫, 师晓东. 儿童药物性肝损伤现状 [J]. *肝脏*, 2014, 19(10):782-786.
- [19] 柏兆方, 高源, 左晓彬, 等. 免疫调控与特异质型药物性肝损伤发生机制研究进展 [J]. *药学学报*, 2017, 52(7):1019-1026.
- [20] DEVARBHAVI H, KARANTH D, PARSANNA KS, et al. Drug-Induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: a single-center experience of 39 children and adolescents [J]. *Hepatology*, 2011, 54(4):1344-1350.
- [21] 郑新, 卢雄才, 秦小莲, 等. 我国2007-2016年儿童药物性肝损伤文献分析 [J]. *中国药房*, 2017, 28(32):4507-4510.

(收稿日期:2019-03-26,修回日期:2019-05-18)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.056

◇ 医药教育 ◇

大学生临床技能竞赛训练方法在眼科住院医师规范化培训临床教学中的应用

刘贺婷

作者单位:安徽医科大学第二附属医院眼科,安徽 合肥 230601

摘要:目的 探讨大学生临床技能竞赛训练方法在眼科住院医师规范化培训临床教学中的应用。方法 安徽医科大学第二附属医院眼科作为眼科临床住培基地,以临床技能竞赛为契机,通过教师在历届技能竞赛中的带教,去除技能竞赛应试培训的弊端,摸索出一套适用于眼科住院医师临床教学的方法。结果 将竞赛培训的方法应用于住培教学的理论、实践、以及医患沟通技巧等方面,可以使住培教学更加实用和高效,使住培医师能很快完成从医学学员向住院医师的转变。结论 大学生临床技能竞赛对选手的训练方法可以用于眼科住院医师规范化培训,使其在短期内迅速掌握眼科基本操作技能。
关键词:实习医师和住院医师职务/方法; 临床工作能力; 应试技巧; 导师制; 大学生临床技能竞赛; 住院医师规范化培训; 临床教学

Enlightenment of national students' clinical skill competition for standardized residents training of ophthalmologists

LIU Heting

Author Affiliation: Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China

Abstract: Objective Enlightenment of national students' clinical skill competition for standardized residents training of ophthalmologists. **Methods** The ophthalmology department of the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, as the base of ophthalmic clinical practice, took the clinical skill competition as an opportunity to eliminate the disadvantages of exam-oriented training in the skill competition through teachers' teaching in previous skill competitions, and explored a set of methods which suitable for for ophthalmic residents. **Results** Applying the method of competition training to the theory, practice, and communication skills between doctors and patients, can promote the practicality and efficiency of teaching and training, and the transition of medical students to residents doctors. **Conclusion** The training feature of clinical skills competition for college students is that it enable them to master the basic operation skills of ophthalmology in a short time.