

# 临床药师参与 1 例化疗致药物性肝损伤患者的治疗实践

王倩<sup>1</sup>, 方英立<sup>2</sup>, 张莉<sup>1</sup>, 许懿<sup>1</sup>, 徐建江<sup>1\*</sup> (1. 济南军区总医院, 济南 250031; 2. 山东大学齐鲁医院, 济南 250012)

**摘要** **目的:** 探讨临床药师在药物性肝损伤 (DILI) 患者药物治疗中的作用。**方法:** 临床药师参与 1 例 DILI 患者治疗, 分析药物和肝损伤的相关性, 协助医师优化药物治疗方案, 为患者提供全面的药学监护。**结果:** 医师采纳临床药师建议, 患者肝功能好转, 本周期化疗顺利完成。**结论:** 临床药师参与药学监护有助于临床合理用药, 提高患者依从性, 减少不良反应发生, 确保患者用药安全。

**关键词:** 药物性肝损伤; 临床药师; 化疗药; 药学监护

中图分类号: R969.3; R979.1; R975<sup>+</sup>.5 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)02-0197-04  
doi:10.16153/j.1002-7777.2017.02.016

## Practice of Clinical Pharmacists Participating in the Treatment of a Case of Drug-induced Liver Injury during Chemotherapy

Wang Qian<sup>1</sup>, Fang Yingli<sup>2</sup>, Zhang Li<sup>1</sup>, Xu Yi<sup>1</sup>, Xu Jianjiang<sup>1\*</sup> (1. General Hospital of Jinan Military Region, Jinan 250031, China; 2. Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

**Abstract Objective:** To discuss the role of clinical pharmacists in drug therapy for drug-induced liver injury (DILI) during chemotherapy. **Methods:** Clinical pharmacists participated in the therapy for a DILI patient during chemotherapy, analyzed the correlation between drug and liver injury, assisted doctors in optimizing drug therapy plan, and provided comprehensive pharmaceutical care for the patient. **Results:** The suggestion provided by clinical pharmacists was adopted by doctors, which helped the patient recover his liver function and guaranteed the successful execution of chemotherapy in the treatment. **Conclusion:** The participation of clinical pharmacists in pharmaceutical care can promote rational drug use in clinic, improve the patients' compliance, reduce the incidence of adverse drug reactions, and guarantee the safety of drug use.

**Keywords:** drug-induced liver injury; clinical pharmacists; chemotherapeutic agents; pharmaceutical care

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指暴露于药物并排除其他因素所引起的肝功能损伤<sup>[1]</sup>。DILI 是最常见和最严重的药物不良反应之一<sup>[2-3]</sup>, 重者可致急性肝衰竭甚至死亡<sup>[4]</sup>。对 DILI, 迄今仍缺乏简便、客观、特异的诊断指标和

特效治疗手段。抗肿瘤药物大多经肝脏代谢, 联合用药时对肝脏的毒性叠加, 易导致药物性肝损伤的发生。患者肝功能异常往往影响化疗的顺利进行, 同时, 给患者带来痛苦, 增加经济负担。因此, 临床药师应在抗肿瘤药物治疗过程中进行全面的药学

作者简介: 王倩, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; E-mail: wangqian8458@126.com

通信作者: 徐建江, 硕士, 主任医师; 研究方向: 医院药学; Tel: (0531) 51666291; E-mail: xujianjiang666291@126.com

监护。现结合1例化疗相关性肝损伤的诊疗过程,探讨药物性肝损伤的诊断、治疗及临床药师在其中可以发挥的作用。

## 1 病史摘要

患者,男,50岁,身高170 cm,体重68 kg,体表面积 $1.83\text{ m}^2$ ,KPS 90分。患者于2013年7月31日行胃癌姑息性切除毕II式吻合术,术后病理:胃中高分化腺癌,浸润型,术后病理分期III<sub>c</sub>期(pT<sub>4b</sub>N<sub>3b</sub>M<sub>0</sub>)。排除化疗禁忌后,行FOLFOX方案化疗6周期后,出院。FOLFOX方案:奥沙利铂150 mg,静滴,d1;氟尿嘧啶0.5 g,静滴,d1~3;左亚叶酸钙100 mg,静滴,d1~3。

2014年2月22日,患者因“胃癌术后化疗6周期后2月余”初次收入肿瘤科,复查CT提示:吻合器周围胃壁略厚,腹股沟区见数个小淋巴结;肿瘤标志物提示:CA-199  $49.23\text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$ ;余未见异常。考虑到该患者行胃癌姑息性切除术,淋巴结转移阳性,预后相对较差;既往FOLFOX方案化疗存在给药剂量不足和给药方式不合理的问题;患者依从性差;目前不能排除肿瘤复进展可能,组内讨论后给予改良的双周DOF方案化疗。DOF方案:多西他赛60 mg,d1;奥沙利铂150 mg,d1;亚叶酸钙700 mg,d1;氟尿嘧啶0.75 g,d1,4.5 g持续泵入46 h。化疗后,患者骨髓抑制II度,无明显胃肠道反应。患者既往高血压病史3年,自服卡托普利,血压控制尚可;无糖尿病、高脂血症、冠心病等相关病史;未发现药物及食物过敏。

2014年4月16日入院查体结果:中年男性,营养中等;全身浅表淋巴结未触及肿大;腹部平坦,上腹部可见一约15 cm手术瘢痕,腹壁无静脉曲张,无腹肌紧张,未触及包块,无压痛、反跳痛;余未见异常;体温:36.3℃;脉搏:80次/分;呼吸:22次/分;血压:135/108 mmHg。

2014年4月16日辅助检查结果,血常规:白细胞(WBC)  $2.29\times 10^9/\text{L}$ ,中性粒细胞(NEU)  $0.96\times 10^9/\text{L}$ ,淋巴细胞(LYM)  $0.79\times 10^9/\text{L}$ ;肝功生化:谷丙转氨酶(ALT)  $178\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ,谷草转氨酶(AST)  $134\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ,碱性磷酸酶(ALP)  $425\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ,谷氨酸脱氢酶  $11.5\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ,前白蛋白  $12.4\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ ,氯  $97\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ;肿瘤标志物:CEA  $1.46\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ;CA-199  $82.78\text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2014年4月16日入院诊断:1)胃癌术后化疗

(腺癌pT<sub>4b</sub>N<sub>3b</sub>M<sub>0</sub>, III<sub>c</sub>期);2)原发性高血压。

## 2 治疗经过

患者于2014年4月16日入院,拟行第4周期DOF方案化疗。入院后复查血常规,提示存在II度骨髓抑制,给予重组人粒细胞集落刺激因子  $200\text{ }\mu\text{g}$ ,皮下注射 qd $\times 2$ 天。复查肝功,提示转氨酶异常,考虑II度药物性肝损伤,行降酶保肝治疗:联苯双酯滴丸10丸,tid,口服;葡醛内酯片200 mg,tid,口服;异甘草酸镁注射液150 mg,qd,静滴。

2014年4月21日,患者复查肝功:AST  $49\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ,其余指标无明显异常,提示保肝治疗有效。患者目前已无化疗禁忌,可按原计划进行第4周期DOF化疗,同时继续应用上述保肝药物。

2014年4月22日,患者开始本周期化疗,期间患者静滴奥沙利铂过程中出现过敏反应,给予对症处理后好转,未对化疗造成影响,患者未诉其他不适,于2014年4月24日化疗结束后出院。

## 3 讨论

### 3.1 DILI的评价标准

1989年,欧美专家在巴黎国际共识会议上对DILI达成“巴黎共识”,将肝损伤定义为ALT或结合胆红素(CB)升高至正常值上限2倍以上,或AST、ALP和总胆红素(TB)同时升高,且其中一项指标高于正常值上限2倍以上。药物导致严重肝毒性唯一最明确的指标是转氨酶升高伴总胆红素升高。根据Karach和Lasagna评价标准<sup>[5]</sup>,DILI的诊断标准可以归纳为:(1)用药与DILI血清学指标改变出现的时间是否存在时序关系:急性DILI(占DILI的90%以上)多出现在用药后5~90 d,慢性DILI肝功能异常多发生在停药后3个月;(2)既往是否有该药导致肝损伤的相关报道;(3)排除其他原因或混杂因素导致的肝损伤;(4)再激发:如果患者既往有相同用药史,即二次用药后均出现类似的肝损伤表现,其中肝酶升高2倍以上是一项相关性很强的诊断依据。符合以上诊断标准前3项,或前3项中的2项加上第4项,基本可诊断DILI。

根据患者病史,既往无肝炎及胆道疾病史,无吸烟及酗酒史,排除自身免疫性疾病、遗传或代谢性肝脏病变、职业或环境毒物所致的肝损伤等。此次患者肝功能指标异常与原患疾病及患者自身病

理生理状况相关性不大。化疗期间的辅助用药,如帕洛诺司琼、参芪扶正注射液等用法用量合理且对肝功能影响较小。化疗药物中,正常剂量下奥沙利铂引起肝功能损伤的情况罕见,而多西他赛和氟尿嘧啶由肝脏代谢、分解,具有一定的肝毒性,且多西他赛说明书中明确指出有肝损伤的不良反应发生。临床药师分析该患者肝损伤的发生最可能由多西他赛引起,也不排除氟尿嘧啶及两者联用导致。

此外,药物暴露必须出现在肝损伤发生前,才能考虑药物诱发肝损伤。急性DILI血清学指标改变的时序特征:首剂用药至发生肝损伤的时间一般在5~90 d内。患者于2014年2月26日、3月13日、3月30日给予DOF方案化疗。3月29日查肝功指标均正常,4月16日复查肝功,出现谷丙转氨酶和谷草转氨酶升高,化疗后出现肝损伤的时间与急性DILI血清学指标改变的时序特征相符,因此,可以推断患者出现肝损伤是由化疗药物—多西他赛和氟尿嘧啶导致的,且患者ALT、AST升高至正常值上限的2倍以上,符合DILI诊断标准。

### 3.2 DILI的治疗

#### 3.2.1 治疗原则

原则上一旦诊断明确,应立即停用可疑的药物和可能导致肝损伤的合并用药;应充分权衡停药引起原发病进展和继续用药导致肝损伤加重的风险,对于不能停药的轻度肝损害者,需要在严密监控下减少可疑药物用量;根据DILI的临床类型选用适当的药物治疗,并通过疗效监测,适时调整药物类型<sup>[1,6]</sup>。故该患者出现DILI后,先暂停原定化疗计划,给予积极的保肝治疗。

#### 3.2.2 药物选择

患者肝功能损伤主要表现在ALT、AST异常升高,根据国际医学组织理事会对DILI的判断标准<sup>[7-8]</sup>:该患者 $ALT \geq 3 \times$ 正常值上限(ULN),且 $R \geq 5$ ;  $R = (ALT \text{ 实测值}/ALT \text{ ULN}) / (ALP \text{ 实测值}/ALP \text{ ULN})$ ,故患者的肝功能损伤为肝细胞损伤型。其发病机制可能包括肝细胞损伤和钙平衡破坏、线粒体损伤,以及免疫机制等,可使用抗炎保肝药联合解毒抗氧化药物及降酶药物,减轻药物毒性,促进药物排出。主管医师拟采用联苯双酯+葡醛内酯+多烯磷脂酰胆碱+异甘草酸镁,四联保肝治疗。

异甘草酸镁属抗炎保肝药,为第三代甘草酸

制剂,在肝脏中有很高的生物利用度,通过抑制NF- $\kappa$ B上调和TNF- $\alpha$ 诱导的炎症反应,双重抑制磷脂酶A2,具有较强的抗炎、抗氧化和护肝的多重治疗作用,并能够使受损的肝细胞快速恢复功能。由于在药品注册的随机对照临床试验中,异甘草酸镁可较好地降低DILI患者的ALT水平,国家食品药品监督管理局已批准增加急性DILI为异甘草酸镁的新适应证,用于治疗ALT明显升高的急性肝细胞型或混合型DILI<sup>[9]</sup>。有文献报道<sup>[10]</sup>,甘草酸镁与甘草酸二铵相比,能较快改善患者肝功能,缩短用药时间,对免疫功能的调控及抗纤维化作用也较甘草酸二铵强,且未发现有明显的副作用。

多烯磷脂酰胆碱属肝细胞膜保护剂,能提供肝细胞生物膜再生所需而人体不能合成的必需磷脂,在体内以完整形式与受损的肝细胞膜结合,具有保护和快速修复受损的肝细胞膜作用,同时还可以调节膜结合酶系统的活性。

联苯双酯属降酶保肝药,是合成的五味子丙素的中间体,可减轻四氯化碳所致的肝脏损害和ALT升高,降酶作用明显,但并不能改善慢性肝炎的病理损伤。葡醛内酯属解毒抗氧化药物,能够阻止肝糖原的分解,增加肝糖原的含量,减少脂肪的贮存量,并且与肝内及肠内的有毒物质相结合,使之变为葡糖醛酸结合物从体内排出,进而起到保肝的作用。这两种药在临床上已广泛使用多年,疗效确切,不良反应小,价格低廉。该患者经济条件差,用药依从性不好,考虑到患者的实际情况,从而选用了更为经济实惠的联苯双酯和葡醛内酯。

根据《肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识》(2014版),对间歇性静脉使用细胞毒性化疗药物导致的肝损伤,急性期建议使用1~2种解毒护肝药物+抗炎护肝药物治疗,待血清生化指标稳定或好转,可以改为抗炎护肝药+必需磷脂类药物等治疗,原则上需要待肝脏生化指标恢复,可开始下一周期化疗。由于部分护肝药物也可能存在一定肝脏毒性,一般不主张使用3联以上的护肝药物。

临床药师认为,若同时应用4种降酶保肝药物,联用种类偏多。建议急性期可选择葡醛内酯+联苯双酯+异甘草酸镁,待肝功指标稳定后,可调整为葡醛内酯+多烯磷脂酰胆碱口服。考虑到患者的依从性和经济能力,也可选择出院后口服葡醛内酯+联苯双酯。主管医师采纳临床药师建议,患者

使用上述3联保肝药5 d后,肝功能恢复正常。

### 3.3 药学监护

甘草酸制剂长期或大量使用可能引起假性醛固酮症,该患者有原发性高血压,目前服用硝苯地平缓释片,血压控制尚可,可以使用异甘草酸镁,但在治疗过程中应定期测量血压和血清钾、钠浓度;用药期间注意观察不良反应:过敏、呕吐、皮疹、水钠潴留等。考虑到患者依从性差,临床药师对患者及其家属普及高血压防治知识,指导患者坚持长期按时按量用药,并告知患者家属注意及时做好提醒和监督工作,切勿自我感觉良好就随意减量或停药。

对患者用药、饮食、心理进行指导:告知患者,肝功能异常是化疗药物常见的不良反应,不必过于担心,保持情绪稳定,按时服药。联苯双酯滴丸10丸/次、葡醛内酯片200 mg/次,均一日3次,饭后1 h后服用。嘱咐其务必每周复查肝功能1次,如有异常或不适,应及时和主管医师或临床药师沟通,以免影响下一周期化疗。上述保肝药物应坚持服用,如需停药,联苯双酯应逐渐减量,以免出现肝酶指标反跳。提醒患者不宜在服药期间同时服滋补性中药及保健品,以免加重肝脏负担。

考虑到患者肝损伤很可能因多西他赛引起,临床药师向医师建议:若本周期化疗后患者肝功能指标尚可,可继续原方案保肝治疗;若再次出现DILI,应及时调整保肝药物或停用多西他赛,以免加重肝脏损伤,医师给予认同。

### 4 小结

本例患者出现肝损伤后,临床药师及时分析药物和肝损伤的相关性,结合患者实际情况和最新指南,建议医生优化保肝药物治疗,得到医师采纳。治疗期间,对患者进行全面的药学监护,并且对下一治疗周期可能出现的情况提出建议。在一定程度上减少肝损伤的发生,保证临床治疗起到了积极的作用。

### 参考文献:

- [1] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会. 肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 3, 32.
- [2] Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, et al. Frequency of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 21(11): 1139-1154.
- [3] Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, Presentation, and Outcomes in Patients with Drug-induced Liver Injury in the General Population of Iceland[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1419-1425.
- [4] Li L, Jiang W, Wang JY. Clinical Analysis of 275 Cases of Acute Drug-induced Liver Disease[J]. *Front Med China*, 2007, 1(1): 58-61.
- [5] Hutchinson TA, Lane DA. Assessing Methods for Causality Assessment of Suspected Adverse Drug Reactions[J]. *J Clin Epidemiol*, 1989, 42: 5-16.
- [6] Navarro VJ, Senior JR. Drug-related Hepatotoxicity[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(7): 731-739.
- [7] Chalasani N P, Hayashi P H, Bonkovsky H L, et al. ACG Clinical Guideline: the Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-966.
- [8] Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical Features, Diagnosis, and Natural History of Drug-induced Liver Injury[J]. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(2): 134-144.
- [9] 茅益民, 曾民德, 陈勇, 等. 异甘草酸镁治疗ALT升高的慢性肝病的多中心、随机、双盲、多剂量、阳性药物平行对照研究[J]. *中华肝病杂志*, 2009, 17(11): 847-851.
- [10] 蔡晓娟. 异甘草酸镁与甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎对照观察[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2012, 33(17): 2329-2331.

(收稿日期 2016年9月26日 编辑 王雅雯)