

## · 综述 ·

## 降脂药物的肝脏毒性及其防治策略研究进展

徐岩成<sup>1,2</sup>, 方一杰<sup>2,3</sup>, 阎 澜<sup>2</sup>, 姜远英<sup>2</sup>, 曹永兵<sup>2</sup> (1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350108; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 3. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**[摘要]** 肝脏毒性是降血脂药物治疗常见的毒副作用之一,其发生机制尚不完全清楚,大多数降血脂药物的毒副作用都是剂量依赖性的,而且在停药后都有明显的缓解与改善。高龄以及慢性疾病等都是诱发降血脂药物肝脏毒性的潜在因素。降血脂药物的肝脏损伤治疗暂无统一规范,临床应对策略以停药、非特异性保肝和对症治疗为主。研发低毒性或具有保肝作用的降血脂药物,尤其是中药及中药制剂是一个具有良好前景的发展方向。

**[关键词]** 高血脂; 药物; 肝脏毒性

**[中图分类号]** R972.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)06-0412-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.06.004

## Progress on the hepatotoxicity of lipid-lowering drugs and its prevention strategies

XU Yancheng<sup>1,2</sup>, FANG Yijie<sup>2,3</sup>, YAN Lan<sup>2</sup>, JIANG Yuanying<sup>2</sup>, CAO Yongbing<sup>2</sup> (1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China; 2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3. School of Life Science and Biopharmaceuticals, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**[Abstract]** Hepatotoxicity is one of the most common adverse reactions during anti-hyperlipidemia treatment. Mechanisms of anti-hyperlipidemia drug-induced hepatotoxicity are not clear yet, but most of the toxic reactions are dose-related hypersensitivity and could be released after drug withdrawal. It is accepted that clinical risk factors for the development of hepatotoxicity during anti-hyperlipidemia treatment are high age and chronic illnesses. Treatment of anti-hyperlipidemia drug-induced hepatotoxicity has not been unified and most of the treatments are non-specific and symptomatic. Researching hypotoxicity and hepatoprotection antihyperlipidemia drug, especially TCM and pharmaceutics will become a promising direction.

**[Key words]** hyperlipidemia; drug; hepatotoxicity

心血管疾病已成为世界范围内引起死亡人数最多的疾病之一,而高血脂症则是主要风险因素,有效控制高血脂症能够明显降低心血管疾病的发生率和病死率<sup>[1,2]</sup>。2004年版的《美国国家胆固醇教育计划成人治疗小组指导方针》中提到,控制低密度脂蛋白胆固醇(LDL)水平是高脂血症治疗中最重要的环节,并建议具有心血管疾病风险的患者积极配合治疗<sup>[1]</sup>。但是,长期使用降血脂药后,患者的肝脏损伤风险也在不断增加。如何降低高脂血症患者治疗过程中的药物性肝损伤风险,是降脂治疗中一个需要密切关注的问题,也是临床医生在工作中遇到的实际问题<sup>[2]</sup>。本文就常用的降血脂药物的肝毒性发病情况以及相应的防治策略等问题进行综述,旨在提高人们对降血脂药物的肝毒性的认识,为临床合理用药提供帮助。

## 1 常用降脂药物及其肝脏毒性

**1.1 他汀类** 他汀类降脂药物能够明显抑制胆固醇合成的关键酶——羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶,也能够通过调控一些其他通路来降低血清LDL水平,减慢动脉粥样硬化的发展速度<sup>[3]</sup>。在药物研发的初期,他汀类药物的肝损伤已引发关注。许多临床数据表明,除个别病例在药物治疗过程中显示出一定程度的肝脏毒性,他汀类在冠心病等疾病的治疗中是较为安全的<sup>[2,4,5]</sup>。在他汀类药物的使用中,因肝脏不可逆损伤而导致患者死亡或被迫进行肝移植的现象十分罕见<sup>[4,5]</sup>。

**1.1.1 阿托伐他汀** 阿托伐他汀的肝脏毒性主要与混合型肝损伤有关,多见于持续数月的药物治疗后<sup>[6-11]</sup>。Nakad的病例报告描述了一名高脂血症患者在使用阿托伐他汀12周后出现肝细胞性损伤和胆汁淤积性损伤的现象。在停药后,患者的肝损伤症状持续了近2个月<sup>[10]</sup>。其他一系列报道也证实

**[作者简介]** 徐岩成 硕士研究生, Tel: 13700862346 E-mail: 297180016@qq.com.

**[通讯作者]** 曹永兵, Tel: (021) 81871275 E-mail: ybcao@vip.sina.com.

了阿托伐他汀的使用可能会引起急性胆汁淤积性肝炎<sup>[8-11]</sup>而且,这可能与高龄以及合并其他慢性疾病有关<sup>[6,7]</sup>。例如,有报道一名患有系统性红斑狼疮的年轻妇女用药后出现胆汁淤积性肝炎<sup>[8]</sup>,还有 2 个病例中描述的胆汁淤积性损伤患者已经超过 70 岁<sup>[9-11]</sup>。所有病例在停药后症状都有明显改善,而有些患者在恢复用药后症状再次加重。

阿托伐他汀在正常剂量下未见明显的肝脏损伤。有数据显示,阿托伐他汀用于数十万患者的广泛经验中,仅有 0.7% 的患者出现了转氨酶高于 3 倍正常值上限(ULN)的现象<sup>[8]</sup>,但是在高龄以及合并慢性疾病的多重因素影响下,阿托伐他汀在使用时可能会出现明显的肝脏损伤<sup>[8,9,11]</sup>。因此,在阿托伐他汀的临床使用中,有必要密切监控高危人群的用药,避免肝脏损伤的发生。

**1.1.2 洛伐他汀** 在使用洛伐他汀的患者中,肝细胞性和胆汁淤积性的混合型肝脏损伤时有发生<sup>[6,7,12]</sup>。肝脏转氨酶水平的上升与洛伐他汀呈剂量依赖性关系,且在停药后可缓解<sup>[7,12,13]</sup>。虽然超过 5% 的高剂量用药(80 mg/d)的患者肝酶水平有所升高(丙氨酸氨基转移酶 ALT < 3 倍 ULN),但即使持续用药,肝酶上升的趋势还是会自发地逆转并恢复正常<sup>[6]</sup>。在 Grimbert 的报告中提到,使用洛伐他汀导致肝毒性的患者,其肝脏活检中发现有组织形态学意义的小叶中心性坏死以及胆汁淤积性与混合性炎症浸润<sup>[12]</sup>。

与其他他汀类药物一样,在使用洛伐他汀后患者肝脏转氨酶水平上升且停药后 2 个月不缓解的现象极少出现<sup>[12,13]</sup>。根据 232 份与使用洛伐他汀有潜在联系的急性肝损伤病例显示,洛伐他汀导致急性肝脏衰竭的患者数量大约是所有肝脏损伤患者的百万分之二,而肝脏损伤的患者数量大约是总人口数的百万分之一<sup>[4]</sup>。可以看出,洛伐他汀在临床使用中具有良好的安全性。

**1.1.3 辛伐他汀** 临床病例表明,与其他药物合用是辛伐他汀引起肝脏毒性的主要原因<sup>[14,15]</sup>。例如辛伐他汀与胺碘酮的合用,由于这两种药物经常被使用在同一患者上,所以这类不良反应时有发生<sup>[14]</sup>;再如辛伐他汀与氟他胺、曲格列酮以及地尔硫草的合用中,辛伐他汀也表现出了一定的肝脏毒性<sup>[15-17]</sup>。地尔硫草能够抑制 CYP3A4,从而导致辛伐他汀在血清中的浓度上升<sup>[15]</sup>,而曲格列酮(已不在市场上发售)是 CYP3A4 的诱导剂,且曲格列酮本身就具有明显的肝脏毒性<sup>[16]</sup>,这可能是辛伐他汀产生肝脏毒性的原因。与其他他汀类药物一样,混合性损伤的发生率大致与肝细胞损伤的发生率相等<sup>[16,17]</sup>。

辛伐他汀的安全性也较好,在停药数周或数月后,其所致的肝脏损伤都能较好地恢复,也偶有恢复时间较长的现象<sup>[14-17]</sup>。临床上,通过合理用药可以降低辛伐他汀与其他药物配伍所产生的肝脏毒性的风险<sup>[5]</sup>。

**1.2 贝特类** 贝特类药物能够降低极低密度脂蛋白(VLDL)的合成,增加肝外脂蛋白活性,促进 VLDL 分解而使三酰甘油(甘油三酯)减少,抑制动脉硬化进程。贝特类药物的肝损伤现象较为罕见。一些研究表明,在啮齿动物模型实验中发现安妥明和吉非贝齐与肝肿大、肝细胞凋亡以及肝癌有一定的联系<sup>[18]</sup>。然而,这种增加癌症风险的现象未在人类身上出现,肝肿大以及肝细胞凋亡也一样<sup>[19]</sup>。西班牙的一份病例报告中记录到吉非贝齐导致的胆汁淤积性肝损伤,其他一些报道有记录到吉非贝齐导致的肝细胞损伤<sup>[20]</sup>。非诺贝特有极小的可能诱发自身免疫性肝损伤、慢性肝炎及肝纤维化,但与他汀类药物合用时较易出现<sup>[19]</sup>。

**1.3 烟酸类** 烟酸又称尼古丁酸,是通过提高高密度脂蛋白(HDL)发挥作用的降脂药物,作用机制未有明确阐述。烟酸也可降低 LDL 水平,其原因可能是由于抑制肝细胞 VLDL 和三酰甘油的分泌,减少了合成 LDL 颗粒的原料来源。烟酸最常见的肝脏毒性主要由烟酸的缓释制剂引起<sup>[21]</sup>。烟酸缓释制剂是一种典型的烟酸剂型,在药店可购买,相比于常规降脂药物价格较低,容易被患者接受。由于患者对自身情况了解不足,极易出现服用过量的现象,这种意料之中的对烟酸缓释制剂的滥用经常会导致剂量依赖性肝毒性<sup>[21]</sup>。烟酸的肝脏毒性经常发生于用药后 1 周到 48 个月,且在停药后明显缓解,恢复时间一般在 1~2 个月<sup>[22]</sup>。急性肝衰竭也见报道,但是非常罕见。烟酸与他汀类药物的合用不会增加两者副作用的发生概率<sup>[23]</sup>。

烟酸毒性导致的典型的肝损伤模式包括肝脏转氨酶水平升高,以及肝细胞性和胆汁淤积性混合型损伤。组织学发现,烟酸导致的肝脏损伤经常表现为严重的肝坏死,恶心、呕吐是临床上烟酸毒性导致急性肝脏衰竭的征兆。其他的一些烟酸肝脏毒性的临床表现还包括血脂水平急剧降低以及胆汁淤积性肝脏疾病导致的急性腹痛<sup>[24]</sup>。

无论何种形式的烟酸制剂,在每天超过 3 g 的摄入量下都会产生肝脏毒性,但是缓释制剂更加容易出现明显的肝脏毒性,而烟酸的常规制剂在治疗剂量下几乎不会导致严重的肝脏损伤。约半数患者在使用烟酸缓释制剂后都会出现肝脏转氨酶升高的现象<sup>[25]</sup>。

烟酸的肝脏毒性主要是由于高亲和力、低代谢率酰胺通路中有毒的酰胺与嘧啶代谢产物的蓄积,

因此,缓释制剂能够导致更多的毒性代谢产物蓄积。能够替代这条酰胺通路的主要是一条低亲和力、高代谢率的通路。常规烟酸制剂主要通过高代谢率的通路发挥药效,而不是高亲和力通路,从而明显降低肝损伤发生概率<sup>[25]</sup>。

烟酸类药物的毒性主要是因缓释制剂而出现,常规烟酸制剂的毒性较为罕见。因此,对各药店烟酸缓释制剂的出售进行限制及严格监控,能够有效降低患者因烟酸而出现的肝脏损伤现象。

**1.4 依泽替米贝** 依泽替米贝通过抑制小肠绒毛刷状缘对胆固醇的吸收来降低血脂水平。依泽替米贝不会促进或抑制肝脏酶系统,而是通过影响肝肠循环来发挥作用<sup>[26]</sup>。依泽替米贝绝大部分的肝脏毒性前期资料都来源于制造商的临床试验研究,其对副作用的耐受性与安慰剂组类似<sup>[27]</sup>。然而,最近的一系列研究发现,依泽替米贝导致严重的胆汁淤积性肝损伤以及急性自身免疫性肝损伤的可能性极小<sup>[26]</sup>。研究还发现,依泽替米贝与 HMG-CoA 还原酶抑制剂合用后,肝脏转氨酶升高的频率要高于单用 HMG-CoA 还原酶抑制剂,但是肝脏毒性与使用剂量的关系还有待观察<sup>[27]</sup>。

**1.5 胆汁酸结合树脂** 胆汁酸结合树脂通过与胆汁酸结合形成络合物并随粪便排出,使胆汁酸吸收减少,肝脏中胆汁酸含量降低,促进肝脏中胆固醇向胆汁酸转化过程加强,从而间接降低肝脏胆固醇水平。而且,肝内的胆固醇浓度的降低也导致 LDL 受体表达水平的上调,加速血浆中 LDL 分解代谢,进一步使血浆总胆固醇和 LDL 水平降低<sup>[28]</sup>。大多数胆汁酸结合树脂类药物对肝脏的安全性都非常好,消胆胺还有较好的保肝作用<sup>[28,30]</sup>。虽然 Sirmans 的病例报告报道了考来替泊的肝毒性,但此类病例极为罕见。在这个病例中,患者的转氨酶水平无故升高到正常值的 10 倍,肝细胞损伤发生在用药后的 3 个月,停药后 4 周缓解,并且没有再次发作<sup>[29]</sup>。胆汁酸结合树脂的肝毒性机制至今未明<sup>[30]</sup>。

**1.6 胆固醇酯转运蛋白(CEPT)抑制剂** CEPT 抑制剂能够结合 CEPT,抑制脂肪和磷脂从 HDL 向其他脂蛋白的转运<sup>[31]</sup>。自从发现了 HDL 的降低与 LDL 的升高一样,都能明显预示着冠状动脉心脏疾病,这类药物就开始受到了关注,尤其是与他汀类药物合用。早期的研究发现阿托伐他汀与 CEPT 抑制剂合用能够明显改善血脂水平,而且合用疗法在研究中安全性及耐受性良好。不幸的是,三期临床发现,与单用阿托伐他汀相比,这种治疗方案导致患者的病死率明显上升<sup>[32]</sup>。血压升高的现象也在使用 CEPT 抑制剂之后随机出现,虽然并不清楚这种现

象与病死率的上升是否有联系<sup>[32]</sup>。至今没有足够数据能够了解此类药物的肝脏毒性。

## 2 降脂药物肝毒性的应对方法

**2.1 临床上的常见应对措施** 当前降脂药物在临床应用中,肝脏损伤的现象主要是通过停用降脂药物,加用护肝药物来应对。许多降脂药物出现的肝脏转氨酶升高都可以在停药后缓解或消失。如辛伐他汀在出现肝脏损伤的病例中,大多数患者的转氨酶都能在停药后恢复至正常水平,罕有恢复时间较长的病例<sup>[14-16]</sup>;烟酸也有相同现象,肝脏损伤在停药后能够明显缓解<sup>[22,23]</sup>。

药物性肝损伤没有特异性的治疗措施,但一般在出现转氨酶无症状升高后,停药并配合采用一系列保肝药物,能够明显改善患者的症状,一般预后较好,罕有严重后果<sup>[33]</sup>。临床常用的护肝药物主要包括:①基础代谢类药物(维生素及辅酶类);②肝细胞膜保护剂(多烯磷脂酰胆碱);③解毒保肝药物(葡萄糖醛酸内酯、谷胱甘肽、硫普罗宁);④抗炎护肝药物(甘草甜素制剂);⑤利胆护肝药物(腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸);⑥生物制剂(促肝细胞生长素);⑦降酶药物(联苯双酯);⑧中药制剂(水飞蓟素、齐墩果酸)等。

为了有效降低患者在治疗过程中发生药物性肝损伤的风险,临床治疗中一般可从以下几点入手:①详细了解患者病史,包括既往病史以及用药史,对肝功能状况进行全面评估。包括肝基础病变评估、肝炎相关性检测等。②密切注意肝脏功能变化,注意 ALT、谷草转氨酶(AST)、血清胆红素等一系列指标是否超过正常范围。③根据患者的个体特点选择相应的降脂药物。④在治疗期间密切注意联合用药对肝脏的影响。⑤对于有药源性肝损伤风险的患者,应给予适当护肝类药物进行预防并严密监测肝功能状态。⑥发生药源性肝损伤后及时停药、减量或更换药物,并积极进行护肝治疗,密切观察肝功能状态<sup>[34]</sup>。

**2.2 新型降脂护肝药物的研发** 除了对现有降脂药物的潜在肝损伤风险进行预防,以及对发生的肝损伤现象积极治疗外,研究新型的肝毒性较小或是具有肝脏保护功能的降脂药物也是非常具有前景的研究方向。例如,胆汁酸结合树脂类药物消胆胺就被发现具有良好的降脂、护肝双重功效<sup>[28-30]</sup>,其他许多新研制的药物也向着高效、低毒性的方向发展。

在降脂药物领域,中草药的应用历史悠久、资源丰富、效果明显,具有得天独厚的优势。例如,王慧铭等<sup>[35]</sup>发现从香菇中提取的香菇多糖能较好地降低血清 TC、LDL 水平。200 mg/kg 香菇多糖制剂给予 60 d

后, 高脂大鼠 TC 水平从  $(3.52 \pm 0.51)$  mmol/L 降至  $(2.42 \pm 0.19)$  mmol/L ( $P < 0.05$ ), 且对肝脏无明显毒副作用。狄建彬等<sup>[36]</sup>发现从姜黄属植物中分离出的常用于抗炎治疗的姜黄素具有良好的降脂作用。高脂大鼠给药 20 d 后, 姜黄素能够降低血清中 TC、TG 和 MDA 含量 ( $P < 0.05$ ), 降低 LDL-C 含量 ( $P < 0.01$ ) 并升高 HDL-C 含量 ( $P < 0.01$ )。目前, 已知的降血脂中药有: 抑制外源性脂质吸收的何首乌、大黄、虎杖、决明子、蒲黄、金银花、茵陈蒿、槐花、三七等; 抑制内源性脂质合成的泽泻、山楂、何首乌、阿魏酸等; 升高 HDL-C 或 ApoA1 水平, 促进体内脂质的转运及排泄的人参、柴胡、马齿苋、海蛤壳、昆布、酸枣仁、绞股蓝、夜交藤、女贞子、麦饭石、沙棘酸枣、燕麦子、月见草子、柳茶、蜂蜡等<sup>[37]</sup>。中药降脂护肝在国内的发展极为迅速, 各类具有降脂护肝双重功效的药物在降脂药物领域不断崭露头角。

### 3 结语

心血管疾病已成为眼下致死人数最多的疾病之一。因此, 使用药物控制血脂水平, 从而减少心血管疾病的发病风险愈显重要。而高脂血症患者常伴随脂肪肝等一系列肝脏疾病, 从而可能会导致肝脏转氨酶水平上升。因此, 在使用降血脂药时需要密切关注肝脏状态, 避免出现严重的肝脏损伤。

虽然他汀类药物导致肝损伤的报道在所有降脂类药物中数量最多, 但是其导致具有临床意义的肝脏损伤现象还十分罕见。实际上, 烟酸缓释剂是唯一的一类能够导致具有临床意义的肝脏损伤的药物。即使患者具有轻微的肝脏疾病, 依泽替米贝与他汀类药物在治疗中的安全性也基本相同。人们普遍认为他汀类药物对合并慢性肝脏疾病的患者具有危害, 而最近的一些研究和专家的观点却表明, 他汀类药物在对非酒精性脂肪肝及慢性肝病的治疗中极少出现严重的肝脏损伤。

总之, 在临床上使用的降血脂药物安全性均较为良好, 但药物的肝脏毒性也应密切关注, 一旦在临床上出现肝脏毒性, 应尽快停药并且采取补救措施。综上, 一方面提高对新型降脂药物的研发, 另一方面加强用药的监控与管理, 降血脂药物的肝脏毒性是可以得到良好控制的。

### 【参考文献】

[1] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(3): 720-732.  
[2] Argo CK, Loria P, Caldwell SH, *et al.* Statins in liver disease: a

molehill, an iceberg, or neither? [J]. *Hepatology*, 2008, 48(2): 662-669.  
[3] Talbert RL. Safety issues with statin therapy [J]. *J Am Pharm Assoc* 2006; 46(4): 479-488.  
[4] Vuppalanchi R, Chalasani N. Statins for hyperlipidemia in patients with chronic liver disease: are they safe? [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006, 4(7): 838-839.  
[5] 李光明, 范建高. 慢性肝病患者应用他汀的安全性及疗效 [J]. *中华肝脏病杂志* 2010, 18(5): 328-330.  
[6] Cash J, Callender ME, McDougall NI, *et al.* Statin safety and chronic liver disease [J]. *Int J Clin Pract* 2008, 62(12): 1831-1835.  
[7] Gupta NK, Lewis JH. Review article: the use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 28(9): 1021-1041.  
[8] Jimenez-Alonso J, Osorio JM, Guierrez-Cabello F, *et al.* Atorvastatin-induced cholestatic hepatitis in a young woman with systemic lupus erythematosus [J]. *A Arch Intern Med*, 1999, 159(15): 1811-1812.  
[9] de Castro ML, Herms JA, Baz A, *et al.* Acute cholestatic hepatitis after atorvastatin reintroduction [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2006, 29(1): 21-24.  
[10] Nakad A, Bataille L, Hamoir V, *et al.* Atorvastatin-induced acute hepatitis with absence of cross-toxicity with simvastatin [J]. *Lancet*, 1999, 353(9166): 1763-1764.  
[11] Gershovich OE, Lyman AE. Liver function test abnormalities and pruritus in a patient treated with atorvastatin: case report and review of the literature [J]. *Pharmacotherapy* 2004, 24(1): 150-154.  
[12] Grimbert S, Pessayre D, Degott C, *et al.* Acute hepatitis induced by HMG-CoA reductase inhibitor, lovastatin [J]. *Dig Dis Sci*, 1994, 39(9): 2032-2033.  
[13] Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes [J]. *Am J Med Sci* 2005, 329(2): 62-65.  
[14] Ricaurte B, Guirguis A, Taylor HC, *et al.* Simvastatin-amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis, azotemia, and possible hepatotoxicity [J]. *Ann Pharmacother* 2006, 40(4): 753-757.  
[15] Kanathur N, Mathai MG, Byrd RP Jr, *et al.* Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis [J]. *Tenn Med* 2001, 94(9): 339-341.  
[16] Caldwell SH, Hespeneheide EE, von Borstel RW. Myositis, microvesicular hepatitis, and progression to cirrhosis from troglitazone added to simvastatin [J]. *Dig Dis Sci* 2001, 46(2): 376-378.  
[17] Ashar U, Desai D, Bhaduri A. Flutamide-induced hepatotoxicity with possible potentiation by simvastatin [J]. *J Assoc Physicians India* 2003, 51(1): 75-77.  
[18] Cornwell PD, De Souza AT, Ulrich RG. Profiling of hepatic gene expression in rats treated with fibric acid analogs [J]. *Mutat Res*, 2004, 549(12): 131-145.  
[19] Alsheikh-Ali AA, Kuvini JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates [J]. *Am J Cardiol* 2004, 94(7): 935-938.  
[20] Grubisic-Cabo F, Vrdoljak E. Drug-induced hepatitis in a patient with malignant melanoma treated with interferon alfa 2b adjuvantly who had been administered gemfibrozil in therapy [J]. *Med Oncol* 2006, 23(1): 121-124. (下转第 464 页)

出院诊断:肺结核;肝炎后肝硬化(失代偿期);慢性乙型肝炎;高血压 3 级(极高危)。

出院带药:异烟肼 0.3 g ,qd × 30 d ,乙胺丁醇 0.75 g ,qd × 30 d ,利福喷丁胶囊 0.45 g ,biw × 30 d。

临床药师对患者进行了出院前的用药教育:规律、按时、定量服药;1 个月后空腹来院复查肝功能及尿酸,同时至门诊复诊。

### 3 小结

患者因胸腔积液待查入院,在诊断不明确时治疗上存在一定难度。在医师首先考虑炎症进行抗感染治疗时,笔者认为对抗感染药物选择及优化抗感染治疗方案是临床药师参与抗感染治疗实践的关键点,有利于提高治疗效果同时促进合理用药。根据陈建国<sup>[7]</sup>在抗菌药物合理使用的新理念和新评判标准中指出的阶梯治疗策略,临床药师建议选用广谱抗菌药物哌拉西林钠-他唑巴坦钠抗感染治疗,并根据其药动学提出了合理的治疗方案。

进行诊断性抗结核治疗时,在医师制订的抗结核方案的基础上,药师进行了药学监护,对不良反应的预防、治疗过程进行了跟踪,并对患者进行耐心的沟通和用药教育,以提高患者的依从性。药师切实

融入了临床治疗,成为治疗团队一员,促进了临床合理用药,保障了患者的用药安全,进一步体现了临床药师在患者治疗中应有的作用和价值。

### 【参考文献】

- [1] Rodriguez JC ,Ruiz M ,Lopez M ,et al. In vitro activity of moxifloxacin ,levofloxacin ,gatifloxacin and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Int J Antimicrob Agents ,2002 ,20( 6) : 464-467.
  - [2] 国家药典委员会. 临床用药须知(2010 年) [M]. 北京: 中国医药科技出版社 2011: 697-698.
  - [3] 邓家英,彭浩. 利福喷丁与利福平对肺结核患者肝功能影响的比较[J]. 临床肺科杂志 2012 ,17( 6) : 1081-1082.
  - [4] 郑兰,汪洁,钟辉,等. 吡嗪酰胺抗结核治疗前后尿酸水平变化的相关性研究[J]. 临床合理用药 2012 ,5( 3B) : 1-2.
  - [5] 何国均. 抗结核化疗的进展和存在问题浅议[J]. 中华呼吸和结核杂志 ,1993 ,16( 2) : 67-68.
  - [6] 胡萍,柳俊杰,曹贵兵. 肺结核合并 HBV 感染患者抗病毒治疗对抗结核效果的影响[J]. 实用临床医学 2012 ,13( 9) : 15-16.
  - [7] 陈建国. 抗菌药物合理使用的新理念和新评判标准[J]. 中国药师 2009 ,12( 6) : 738-739.
- [收稿日期] 2013-07-30 [修回日期] 2014-02-20  
[本文编辑] 李睿曼
- 
- (上接第 415 页)
- [21] Vogt A ,Kassner U ,Hostalek U ,et al. NAUTILUS Study Group. Evaluation of the safety and tolerability of prolonged-release nicotinic acid in a usual care setting: the NAUTILUS study [J]. Curr Med Res Opin 2006 ,22( 2) : 417-425.
  - [22] Henkin Y ,Johnson KC ,Segrest JP. Rechallenge with crystalline niacin after drug-induced hepatitis from sustained-release niacin [J]. JAMA ,1990 ,264( 2) : 241-243.
  - [23] Moon YS ,Kashyap ML. Niacin extended-release/lovastatin: combination therapy for lipid disorders [J]. Expert Opin Pharmacother 2002 ,3( 12) : 1763-1771.
  - [24] Coppola A ,Brady PG ,Nord HJ. Niacin-induced hepatotoxicity: unusual presentations [J]. South Med J ,1994 ,87( 1) : 30-32.
  - [25] McKenney J. Niacin for dyslipidemia: considerations in product selection [J]. Am J Health Syst Pharm 2003 ,60( 10) : 995-1005.
  - [26] Stolk MF ,Becx MC ,Kuypers KC ,et al. Severe hepatic side effects of ezetimibe [J]. Clin Gastroenterol Hepatol 2006 ,4( 7) : 908-911.
  - [27] Cruz-Fernandez JM ,Bedarida GV ,Adgey J ,et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease [J]. Int J Clin Pract 2005 ,59( 6) : 619-627.
  - [28] Armani A ,Toth PP. Colesevelam hydrochloride in the management of dyslipidemia [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther ,2006 ,4( 3) : 283-291.
  - [29] Sirmans SM ,Beck JK ,Banh HL ,et al. Colestipol-induced hepatotoxicity [J]. Pharmacotherapy 2001 ,21( 4) : 513-516.
  - [30] Graf D ,Kohlmann C ,Haselow K ,et al. Bile acids inhibit interleukin-6 signaling via gp130 receptor-dependent and independent pathways in rat liver [J]. Hepatology 2006 ,44( 5) : 1206-1217.
  - [31] Brewer HB Jr. High-density lipoprotein: a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004 ,24: 387-391.
  - [32] FDA Statement: Pfizer Stops All Torcetrapib Clinical Trials in Interest of Patient Safety [R]. 2006.
  - [33] 彭颂兴,黎玉容. 药物性肝损伤的病因与临床分析 [J]. 临床医药实践 2012 ,21( 8) : 586-587.
  - [34] Kar kiner A ,Temir G ,Utku M ,et al. The efficacy of nonoperative management in childhood blunt hepatic trauma [J]. Ulus Travma Derg 2005 ,11( 2) : 128-133.
  - [35] 王慧铭,夏道宗,夏明,等. 香菇多糖降血脂作用及其机制的研究 [J]. 浙江中西医结合杂志 2005 ,15( 10) : 599-602.
  - [36] 狄建彬,顾振纶,赵笑东,等. 姜黄素防治大鼠高脂性脂肪肝的研究 [J]. 中草药 2010 ,41( 8) : 1322-1326.
  - [37] 段玉梅,单松波. 降血脂药物开发应用新进展 [J]. 黑龙江医药 2004 ,17( 6) : 449-451.
- [收稿日期] 2013-10-29 [修回日期] 2014-06-11  
[本文编辑] 陈静