

· 个案报道 ·

炔诺酮致药物性肝损伤 1 例

胡 朦^{1,2}, 毕 娟¹ (1. 海军军医大学附属长海医院药学部, 上海 200433; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院药学部, 上海 200127)

[关键词] 炔诺酮; 药物性肝损伤; 不良反应; 药物副反应报告系统

[中图分类号] R994.11 [文献标志码] B [文章编号] 1006-0111(2021)01-0094-03

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202002073

1 临床资料

患者, 女, 52岁, 因“乏力3个月, 月经量增多3个多月”于2019-03-08就诊于海军军医大学附属长海医院。就诊前4个月诊断为2型糖尿病, 未使用降糖药物, 无吸烟、饮酒史, 近期末服用中草药及保健品, 否认近期食用海鲜。患者于2018年12月末出现阴道出血, 经当地妇科检查确诊为子宫肌瘤, 开始服用炔诺酮片(上海信谊康捷药业有限公司, 批号: 160704)1个月, 3.75 mg, tid, po, 及止血与散结镇痛胶囊(江苏康缘药业股份有限公司, 批号: 110905)1.6 g, bid, po, 镇痛治疗。服药近1个月后, 患者出现疲倦、全身乏力、纳差、伴四肢酸软, 休息后不能缓解, 发现尿黄, 无恶心、呕吐, 无腹痛、腹泻, 无瘙痒。2019-01-04查肝功: 谷丙转氨酶(ALT)790 U/L, 谷草转氨酶(AST)593 U/L, 总胆红素(TBIL)14.3 μmol/L, 谷氨酰转肽酶(γ-GT)139 U/L, 碱性磷酸酶(ALP)239 U/L, 国际标准化比值(INR)1.24。就诊后嘱停用散结镇痛胶囊, 因阴道出血未停用炔诺酮, 减量至1.875 mg, tid, po, 予保肝对症治疗, 嘱定期复查肝功能。患者继续减量服用炔诺酮片50多天, 中途未复查肝功能, 仍觉乏力纳差, 2019-02-26再次外院就诊查肝功: ALT 501 U/L, AST 449 U/L, ALP 203 U/L, TBIL 7.9 μmol/L, 医师嘱减量炔诺酮至1.25 mg, bid, po。患者减量服用炔诺酮10 d后阴道出血多, 伴血块, 于2019-03-08就诊我院, 查体: 血压114/72 mmHg, 心率72次/min, 肝病面容, 全身皮肤巩膜无黄染, 肝脾肋下未触及, 余无阳性体征。妇科查体(2019-03-10): 宫颈肥大, 子宫肌瘤, 子宫如孕4个月大小, 形态不规则。辅

助检查(2019-03-08): 血糖12.14 mmol/L, 凝血功能: 血浆D-二聚体5.90 μmol/L, 凝血酶原时间15.5 s, 纤维蛋白降解产物22.05 μg/ml, 凝血酶时间20.9 s, INR 1.2; 肝生化: ALT 600 U/L, AST 604 U/L, ALP 172 U/L, γ-GT 134 U/L, 总胆红素12.4 μmol/L, 间接胆红素8.1 μmol/L; 血常规: WBC 4.12×10⁹/L, 中性粒细胞百分比37.1%, 血红蛋白85 g/L, 血小板计数274×10⁹/L。水电解质、肾功能、甲状腺功能、甲胎蛋白、CA125、SCC、CA199及癌胚抗原等无异常, 甲、乙、丙、丁、戊肝炎病毒血清学指标均为阴性, 自身免疫性肝病指标及抗核抗体谱阴性, 上腹部CT未见异常。入院诊断: ①肝功能异常: 药物性肝损害? ②子宫肌瘤; ③2型糖尿病; ④轻度贫血。

患者2019-03-08入院后规律注射胰岛素控制血糖, 予静滴异甘草酸镁+口服双环醇片进行保肝治疗14 d, 期间未停用炔诺酮(1.25 mg, bid, po)。患者为围绝经期女性, 无生育要求, 继续用药可致肝损伤加重风险上升, 甚至出现急性/亚急性肝衰竭(ALF/SALF), 医师及临床药师充分评估并征询患者意见后, 于2019-03-27停用炔诺酮, 行全子宫+双侧附件切除术, 2019-04-01复查患者肝功能: ALT 206 U/L, AST 194 U/L, ALP 156 U/L, INR 1.15, 予出院, 出院带药谷胱甘肽片0.4 g, po, tid, 双环醇片25 mg, po, tid, 嘱门诊随访, 半个月后复查肝功能。

2 讨论

2.1 药物性肝损伤的诊断及性质

患者发病前因“子宫肌瘤”服用炔诺酮1个月即出现乏力、尿黄, 检查示转氨酶异常升高, 期间同服散结镇痛胶囊1个月。患者可能为药物性肝损伤(DILI), 炔诺酮及散结镇痛胶囊均不能排除致DILI的可能性, 考虑两药减量或停药。查阅两种药物相关不良反应报道, 散结镇痛胶囊说明书中记

[作者简介] 胡 朦, 药师, 博士, 研究方向: 妇产科临床药学, Tel: (021)58752345, Email: humeng@renji.com

[通信作者] 毕 娟, 主管药师, 硕士, 研究方向: 妇产科临床药学, Tel: (021)31166666, Email: bjfclycs@163.com

载其不良反应为偶见转氨酶轻度升高,炔诺酮则有致肝损伤的个案报道。由于患者为围绝经期女性,子宫肌瘤并阴道出血量大,自身要求保守治疗,故未停用炔诺酮。医师嘱停用散结镇痛胶囊,炔诺酮减量服用。减量服用炔诺酮 50 多天后,患者肝功能持续异常,就诊后考虑炔诺酮致 DILI 可能性高,若停药原发病难以控制,故再次减量,予保肝治疗。患者乏力,肝功能未转归,伴阴道出血,血红蛋白 85 g/L,本次入院予保肝对症治疗,经妇科会诊,考虑患者持续 $ALT > 8 \times ULN$,若继续用药肝损伤加重的可能性大,询问患者意见后停用炔诺酮行全子宫切除术,停药后患者肝功能迅速恢复。

DILI 诊断目前仍为排他性诊断,入院辅助检查确定患者存在肝损伤,但排除其他肝损伤病因,用药史明确。《药物性肝损伤诊治指南(2015年版)》^[1]推荐采用 RUCAM 量表对药物与肝损伤的因果关系进行综合评估。患者用药至出现肝损伤时,初始 ALT 790 U/L, ALP 593 U/L, R 值 $[(ALT/ULN) \div (ALP/ULN)]$ 为 11.2, $R \geq 5.0$,且 $ALT > 3 ULN$,其中, ULN 为正常上限值,判断肝损伤类型为肝细胞型。根据 RUCAM 量表 7 条标准逐一打分:该患者从初次用可疑药物至出现肝功能异常时间为 90 d (加 2 分),停药 8 d 内 ALT (2019-04-01 复查肝功能: ALT 206 U/L)下降 74%(加 3 分),年龄为 52 岁(0 分),伴随用药已知有肝毒性(减 2 分),排除其他肝损伤病因(加 2 分),肝损伤未标明,但曾有报道(加 1 分),未再用药(0 分),总分为 6 分,故认为炔诺酮与肝损伤的相关性评价为“很可能”。据患者病程,该患者属于急性肝损伤,严重程度 1 级(轻度肝损伤)。DILI 致患者住院且炔诺酮说明书中不良反应未记载肝损伤,为新的严重不良反应。

2.2 炔诺酮致 DILI 的原因分析

DILI 发病机制复杂,迄今尚未充分阐明。目前研究显示炔诺酮引起的 DILI 主要为中毒性肝损伤^[2]。

炔诺酮属于人工合成孕激素中的 19-去甲睾酮类,在发挥孕激素作用的同时,还表现出雌激素及雄激素样作用^[3]。炔诺酮口服生物利用度 64%,主要由肝脏 CYP3A4 代谢,除了形成葡萄糖醛酸和硫化物结合物外,还可被代谢成雌二醇。大剂量炔诺酮长时间使用可使子宫内膜萎缩,达到止血目的,治疗功能性子宫出血效果稳定^[3]。其常见不良反应为恶心、头晕、头痛、乳房胀痛、月经不调及子宫突破性出血。

既往临床报道的肝损伤病例多为口服雌激素或雌孕激素联合的复方口服避孕药(COC)群体。

已报道的不良反应包括肝内胆淤积、窦扩张、肝豆状瘤、肝腺瘤、肝细胞癌、肝静脉血栓形成和胆囊结石风险增加等肝胆并发症,服用较高剂量的雌激素时更为常见,这与雌激素和 COC 轻度抑制胆红素和胆汁酸排泄相关^[4]。单纯孕激素引起肝损伤的报道较少,但 1962 年即有炔诺酮致黄疸的个案^[5],2017 年的文献则报道了 3 例炔诺酮致肝腺瘤的病例^[6]。检索历年中英文文献炔诺酮致肝损伤的病例,炔诺酮多用于治疗痛经、子宫内膜异位症、乳腺癌和异常子宫出血等,多为长期大剂量使用,治疗剂量在 10 mg/d 以上,最高达 40 mg/d,使用 9 周至 1 年后发现黄疸或肝酶升高,发现肝腺瘤病例的疗程在 1 年以上^[4-8]。

炔诺酮致肝损伤可能由其体内代谢特点及代谢产物决定。研究表明,不同剂量炔诺酮在体内转化为雌二醇的比例为 0.20% ~ 0.33%,10 mg/d 炔诺酮相当于口服雌二醇 20 ~ 30 μ g,长期口服较低剂量炔诺酮也会蓄积具有临床意义的雌二醇量^[9],除了引起胆汁淤积外,还易引起肝细胞溶解^[10-11]。此外,炔诺酮为睾酮衍生物,表现雄激素样作用,有研究表明,雄激素也可导致胆汁淤积性黄疸、肝豆状病变、肝细胞癌及腺瘤^[12]。性激素致肝毒性的机制尚不清楚,可能和氧化应激破坏肝细胞正常结构有关^[12]。同时,炔诺酮为人工合成高效孕激素,体内代谢慢,尤其是长期大剂量下使肝细胞大量接触其代谢产物,更易致中毒性肝损伤。

2.3 炔诺酮致 DILI 的风险因素

炔诺酮肝损害病例报道较少,发生率相对较低,个体差异显著,因而炔诺酮可能是特异质肝毒性,各种因素均会造成易感程度差别。该患者为女性,较男性表现出对某些药物更高的易感性,且易于呈现慢性自身免疫性肝炎的特点^[1,13]。患者合并 2 型糖尿病,有研究提示糖尿病是某些药物引起 DILI 的易感因素,糖尿病与 DILI 严重程度独立相关^[1]。对于合并糖尿病的患者,一方面由于长期的糖、脂代谢紊乱,对一般治疗剂量药物的耐受性较差,药物在体内不良反应效果相对加重,增加了肝脏的负担和对机体的损害^[14];另一方面,合并糖尿病的患者自身调节能力下降,对某些药物的肝毒性不良反应较无合并症者敏感,引起肝脏对药物的过敏反应,加重了肝脏损伤,易导致 DILI 发生^[15]。该患者诊断为 2 型糖尿病后并未服用降糖药治疗,未纠正自身糖代谢紊乱,可能导致炔诺酮更高的易感性。此外,炔诺酮引起的肝损伤可能与遗传性肝脏代谢酶缺乏和免疫损伤有关。

3 小结

孕激素类药物单独治疗出现肝损伤病例较少,在使用过程中常常忽略其肝毒性,未常规监测肝功能指标而不能及时发现潜在的DILI。本例报告提示,孕激素类长期大剂量应用的女性患者,在合并基础疾病、未规律治疗情况下对药物的易感性升高,临床医师和药师需提醒患者定期监测其肝功能,如有瘙痒、乏力、纳差等症状,应警惕DILI发生,及时诊断,一旦确诊,应及时适当减量、停药或者换用其他药物及治疗手段。而既往有肝功能不全的患者,更应警惕性激素类药物肝脏相关的不良反应。

临床药师应充分评估患者病情,就长期大剂量使用雌孕激素类药物的适应证及安全性与患者充分沟通,提醒患者定期检查肝功能指标,提高患者的依从性和用药安全意识,从而减少DILI的发生和危害。

【参考文献】

- [1] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 肝脏, 2015(20): 750-767.
- [2] 袁玲, 杨永耿, 沈有秀, 等. 药物性肝损伤的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(2): 375-378.
- [3] 李扬志, 谢梅青. 孕激素制剂分类及临床应用特点[J]. 实用妇产科杂志, 2011(1): 5-8.
- [4] CHITTURI S, FARRELL G C. Chapter 33 - Adverse effects of hormones and hormone antagonists on the liver[M]// Kaplowitz N, DeLeve LD. Drug-Induced Liver Disease. 3Ed. Amsterdam: Elsevier, 2013: 605-619.
- [5] PEREZ-MERA R A, SHIELDS C E. Jaundice associated with norethindrone acetate therapy[J]. *N Engl J Med*, 1962, 267: 1137-1138.
- [6] BRADY P C, MISSMER S A, LAUFER M R. Hepatic adenomas in adolescents and young women with endometriosis treated with norethindrone acetate[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2017, 30(3): 422-424.
- [7] LANGLANDS A O, MARTIN W M. Letter: Jaundice associated with norethisterone-acetate treatment of breast cancer[J]. *Lancet*, 1975, 1(7906): 584-585.
- [8] 黄德良, 戴炜. 炔诺酮致急性药物性肝损伤1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1294-1295.
- [9] CHU M C, ZHANG X H, GENTZSCHEIN E, et al. Formation of ethinyl estradiol in women during treatment with norethindrone acetate[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(6): 2205-2207.
- [10] CHOUDHARY N S, BODH V, CHAUDHARI S, et al. Norethisterone related drug induced liver injury: a series of 3 cases[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2017, 7(3): 266-268.
- [11] ELOUNI B, BEN SALEM C, ZAMY M, et al. Cytolytic hepatitis possibly related to levonorgestrel/ethinylestradiol oral contraceptive use: 2 case reports[J]. *Ann Pharmacother*, 2010, 44(12): 2035-2037.
- [12] BOND P, LLEWELLYN W, VAN MOL P. Anabolic androgenic steroid-induced hepatotoxicity[J]. *Med Hypotheses*, 2016, 93: 150-153.
- [13] LUCENA M I, ANDRADE R J, KAPLOWITZ N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex[J]. *Hepatology*, 2009, 49(6): 2001-2009.
- [14] 吕剑敏, 程锐, 吴伟东. 导致药物性肝损害的相关因素分析及针对性干预措施[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(3): 409-414.
- [15] LICATA A, CALVARUSO V, CAPPELLO M, et al. Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication[J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(2): 143-148.
- [收稿日期] 2020-02-20 [修回日期] 2020-08-08
[本文编辑] 李睿旻
-
- (上接第 67 页)
- [8] MAO Y, ZHANG X R, ZHANG X D, et al. Development of an HPLC method for the determination of salidroside in beagle dog plasma after administration of salidroside injection: application to a pharmacokinetics study[J]. *J Sep Sci*, 2007, 30(18): 3218-3222.
- [9] 郭娜. 红景天苷及其代谢产物酪醇在大鼠体内的药物代谢动力学研究[D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2012.
- [10] CHANG Y W, YAO H T, HSIEH S H, et al. Quantitative determination of salidroside in rat plasma by on-line solid-phase extraction integrated with high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 857(1): 164-169.
- [11] QI T, GE B K, ZHAO L, et al. Cytosolic β -glucosidase inhibition and renal blood flow suppression are leading causes for the enhanced systemic exposure of salidroside in hypoxic rats[J]. *RSC Adv*, 2018(8): 8469-8483.
- [12] 何聿娟, 刘晓东, 王新廷, 等. 钠依赖性葡萄糖转运体介导红景天苷在大鼠肠中吸收[J]. 中国天然药物, 2009, 7(6): 444-448.
- [13] 陈帅, 夏媛媛, 魏广力, 等. 柱前衍生化结合UHPLC-MS/MS法同时测定Beagle犬血浆中的红景天苷和酪醇[J]. 药学学报, 2017(2): 119-124.
- [收稿日期] 2020-12-01 [修回日期] 2021-01-05
[本文编辑] 李睿旻