

癃闭舒胶囊致肝损害 1 例

戚留英， 徐梦凤
(上海市松江区中心医院药剂科，上海 201600)

摘要：目的 分析 1 例服用癃闭舒胶囊致肝损害的报道。**方法** 应用《药物性肝损伤诊治指南》进行关联性评价，并通过文献检索对癃闭舒胶囊中致肝损害的可能成分进行分析。**结果** 该患者无肝脏基础疾病史，既往服用药物未出现肝功能异常。癃闭舒胶囊与肝损伤的因果相关性为很可能，补骨脂可能是其发生肝损的主要原因。**结论** 临床上使用癃闭舒胶囊过程中，应注意询问患者肝病史，监测其肝功能，情况严重时应立即停药并对症治疗。

关键词：癃闭舒胶囊；肝损害；补骨脂

中图分类号：R287 **文献标志码：**B **文章编号：**1001-1528(2022)01-0341-02
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.01.068

1 病例资料

患者，男性，74 岁，因“纳差 8 周，小便赤黄 8 周，加重 3 周”于 2021 年 4 月 15 日来院就诊。急诊生化报告显示，丙氨酸氨基转移酶（ALT）553.6 U/L，天门冬氨酸氨基转移酶（AST）464.7 U/L，碱性磷酸酶（ALP）139 U/L，总胆红素（TBIL）174.3 μmol/L，直接胆红素（DBIL）150.3 μmol/L；腹部 CT 平扫显示，胰腺尾部小囊性灶、肝脏及两肾多发囊性灶、十二指肠降部憩室，拟“肝功能不全”收入消化外科。患者既往有前列腺炎，长期口服坦索罗辛缓释胶囊 0.2 mg（每天 1 次）、前列癃闭通胶囊 0.12 g（每天 3 次），2020 年 12 月 15 日因前列癃闭通胶囊断货，改用癃闭舒胶囊 0.9 g（每天 2 次，石家庄科迪药业有限公司，批号 J2012051），2020 年 12 月至 2021 年 2 月间断服用灵芝孢子粉。

入院查体显示，患者体温 36.8℃，脉搏 81 次/min，呼吸 20 次/min，血压 136 mmHg/82 mmHg，皮肤色泽偏黄，结膜无充血，巩膜黄染，未见紫癜、蜘蛛痣；全腹平坦，双侧对称，可见陈旧性手术疤痕，未见腹壁浅静脉曲张，未见肠型及蠕动波；腹软，全腹无明显压痛，无反跳痛，murphy 征阴性，全腹未扪及肿块，肝脾未触及；肝浊音上界右锁骨中线第五肋间，肝区无叩击痛，无移动性浊

音；肠鸣音 3 次/min，胃区无振水声；双侧腹股沟区未扪及明显肿物。患者肝炎病毒血清学检测均为阴性，自生免疫报告提示抗核抗体均为阴性，故不考虑病毒性肝炎和自身免疫性肝炎。

4 月 16 日，给予患者丁二磺酸腺蛋氨酸注射剂 0.5 g，加到 250 mL5% 葡萄糖注射液中静脉滴注，每天 1 次；多烯磷脂酰胆碱注射剂 930 mg，加到 100 mL5% 葡萄糖注射液中静脉滴注，每天 2 次；合并口服坦索罗辛缓释胶囊、癃闭舒胶囊。4 月 19 日，肝科会诊，考虑可能是由灵芝孢子粉引起的药物性肝损害，改用熊去氧胆酸胶囊 250 mg（每天 3 次）。4 月 22 日，转入消化内科，临床药师见患者保肝治疗 5 d 后肝酶指标下降不明显，查阅相关资料结合患者用药史及服用保健品史，判断可能是癃闭舒胶囊引起的药物性肝损害，建议暂停服用可疑药物，临床采纳意见，并停用多烯磷脂酰胆碱注射剂，改用注射用谷胱甘肽 1.8 g，加到 250 mL5% 葡萄糖注射液中静脉滴注，每天 1 次，治疗期间多次复查肝酶指标，发现停药后相关指标逐渐下降，具体见表 1。5 月 4 日，复查肝功能，发现患者肝酶指标趋于正常，予以出院，并给予熊去氧胆酸胶囊 250 mg（每天 1 次）、甘草酸二胺肠溶胶囊 150 mg（每天 3 次）。5 月 17 日，患者门诊随访，复查肝酶指标正常。

表 1 患者肝功能指标变化

时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μmol·L ⁻¹)	DBIL/(μmol·L ⁻¹)
2021 年 4 月 15 日	553.60	464.70	139.00	174.30	150.30
2021 年 4 月 17 日	553.32	516.10	150.06	206.32	140.90
2021 年 4 月 21 日	367.29	441.57	278.16	235.23	162.40
2021 年 4 月 26 日	154.84	126.43	234.85	169.75	119.51
2021 年 4 月 30 日	84.89	61.99	190.19	110.49	78.78
2021 年 5 月 4 日	40.60	37.80	139.00	80.60	71.50
2021 年 5 月 17 日	18.81	27.15	110.24	52.98	39.36

收稿日期：2021-07-08
基金项目：上海市临床药学重点专科建设项目（区属）[沪卫计药政（2018）9 号]
作者简介：戚留英（1983—），女，主管药师，研究方向为中药临床药学。Tel: 18918289049, E-mail: 18918289049@163.com

2 讨论

患者口服癉闭舒胶囊约 4 个月后就诊，发现肝损害，与用药有合理的时间关联性。其既往服用盐酸坦索罗辛多年，未见肝功能异常，2020 年 12 月起间断服用灵芝孢子粉，后因发现食欲不佳、小便赤黄，于 2 月中下旬自行停药，检索文献未见相关不良反应报道，故暂不考虑肝损害由坦索罗辛、灵芝孢子粉引起，实验室检查及影像学检查基本排除它与患者原有疾病有关。根据《药物性肝损伤诊治指南》^[1]推荐的 RUCUM 量表，可知该患者肝损害与癉闭舒胶囊关联性的评价为 8 分，由其引起药物性肝损害的关联性评价为“很可能”，严重程度为 3 级（重度肝损伤），肝细胞损伤型。

癉闭舒胶囊由补骨脂、益母草、金钱草、海金沙、琥珀、山慈菇组成，主要用于治疗肾气不足、湿热瘀阻所致的癉闭。2020 年 10 月，国家药监局发布了《国家药监局关于修订癉闭舒制剂说明书的公告》（2020 年第 119 号），对癉闭舒制剂增加了“肝生化异常”等不良反应，同时检索到 5 篇关于该药物致肝损害的文献报道^[2-6]，结合患者用药史与发病时间关系，以及各组方成分、制剂等相关信息，认为其肝损害是由本药所引起的。

江华^[2-5]等认为，癉闭舒胶囊造成肝损害的原因可能是山慈姑基源混淆所致。基源鉴定是中药标准的基础，药品生产企业在 GMP 实施过程中，需严格按照《中国药典》^[7]和质量标准^[8]进行质量控制，而且近年来药品生产企业持续开展中药材信息化追溯体系的构建^[9]，从源头保证其质量，故认为发生基源混淆可能性不大。近年来，补骨脂引起的肝损害屡见报道^[10-15]，毕亚男^[16]等发现，补骨脂水提取物可通过影响胆汁酸转运体来导致胆汁酸失衡，产生胆汁淤积性肝损伤；王海征等^[17]报道，补骨脂及其制剂所致肝损害以肝细胞损伤为主，临床主要表现为皮肤巩膜黄染、食欲减弱、尿黄、乏力等，同时伴有 ALT、TBil、DBil 等生化指标升高。本例患者肝损害症状与上述文献相似，故认为癉闭舒胶囊导致肝损害的主要原因可能是由补骨脂引起的。

由此提示，临床医生在处方中开具癉闭舒胶囊前，应详细了解患者疾病史、用药史，避免同时使用其他易肝损药品，并且用药过程中应定期检查肝功能，嘱患者若出现尿色深黄、食欲减弱等症状时，应立即停药及时就诊。另外，药学部门应开展中药药物警戒制度^[18]，将含肝肾毒性成分的中成药纳入数据库，利用信息手段对其存在的用药风险进行警示，从而在一定程度上减少肝肾损伤风险。

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]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820.

[2] 江 华, 蔡 彬, 赵 威. 癉闭舒胶囊致严重肝损害 1 例[J]. 人民军医, 2011, 54(10): 893.

[3] 刘沈林, 熊宁宁, 邹建东, 等. 癉闭舒胶囊治疗良性前列腺增生症出现肝功能损害的报告[J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(3): 229-231.

[4] 刘 晓, 刘亚欧, 梁 雁. 辛伐他汀及癉闭舒胶囊引起药物性肝损伤一例[C] //2013 年中国临床药学年会暨第九届临床药师论坛论文集. 南昌: 中国医院协会药事管理专业委员会, 2013: 1817-1818.

[5] 高 燕. 三金片和癉闭舒胶囊相关的肝损害[J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8(4): 305.

[6] 田小军. 癉必舒胶囊致血氨基转移酶异常[J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8(5): 390-391.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1867.

[8] 佚名. 癉闭舒胶囊质量标准[J]. 中国药品标准, 2002, 3(2): 24-25.

[9] 李 灿, 林 丹, 阳长明, 等. 中药材信息化追溯体系建设需关注中药材质量关键影响因素[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(2): 105-109.

[10] 刘高辉, 吴友根. 骨康胶囊引起急性肝衰竭致死亡 1 例[J]. 中南药学, 2019, 17(7): 1177-1178.

[11] 杨良芹, 彭官良. 仙灵骨葆胶囊致重度肝损害 1 例[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(1): 62.

[12] 熊 殷, 吴嘉瑞, 张程亮. 壮骨关节丸致肝损伤的研究进展[J]. 中南药学, 2019, 17(12): 2084-2087.

[13] 钟志标, 石 榴, 刘 璐, 等. 补肺活血胶囊致药物性肝损伤 1 例并文献复习[J]. 职业卫生与应急救援, 2020, 38(6): 667-669.

[14] 刘 亭, 张 耕, 何 伟, 等. 荷丹片致严重肝损害个案报道[J]. 中成药, 2013, 35(7): 1585-1586.

[15] 黄 迎, 刘亚蕾, 马润然, 等. 仙灵骨葆相关肝损伤的临床病例分析及拆方实验研究[J]. 药学报, 2021, 56(1): 266-273.

[16] 毕亚男, 李 震, 卢国彦, 等. 补骨脂水提取物对小鼠的肝毒性及胆汁酸转运的影响[J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 267-270.

[17] 王海征, 林晓兰, 张 鹏. 13 例补骨脂致肝损害的特点分析[J]. 北京中医药, 2018, 37(10): 999-1000; 1004.

[18] 萨日娜, 张 冰, 林志健, 等. 医疗机构药学服务中的中药药物警戒实践探讨[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(5): 422-426.