

- DOI: 10.2217/imt-2017-0020.
- [5] Miyoshi Y, Ogawa O, Oyama Y. Nivolumab, an anti-programmed cell death-1 antibody, induces fulminant type 1 diabetes [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, 239(2): 155-158. DOI: 10.1620/tjem.239.155.
- [6] Tang Y, Zhao Z, Wang X, et al. A case of pembrolizumab-induced fulminant type 1 diabetes mellitus in breast cancer[J]. *Immunotherapy*, 2021, 13(6): 483-489. DOI: 10.2217/imt-2020-0222.
- [7] 谷志远, 李薇, 杨涛, 等. 程序性死亡蛋白 1 抗体治疗后暴发性 1 型糖尿病一例[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(5): 328-332. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20191022-00382.
- Gu ZY, Li W, Yang T, et al. A case report of fulminant type 1 diabetes after treatment with programmed cell death protein-1 antibody[J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2020, 12(5): 328-332. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20191022-00382.
- [8] Cukier P, Santini FC, Scaranti M, et al. Endocrine side effects of cancer immunotherapy[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(12): T331-T347. DOI: 10.1530/ERC-17-0358.
- [9] Zamani MR, Aslani S, Salmaninejad A, et al. PD-1/PD-L and autoimmunity: a growing relationship[J]. *Cell Immunol*, 2016, 310: 27-41. DOI: 10.1016/j.cellimm.2016.09.009.
- [10] Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 301-307. DOI: 10.1056/NEJM200002033420501.
- [11] Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, et al. Report of the committee of the Japan Diabetes Society on the research of fulminant and acute-onset type 1 diabetes mellitus: new diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012)[J]. *J Diabetes Investig*, 2012, 3(6): 536-539. DOI: 10.1111/jdi.12024.
- (收稿日期: 2020-12-02)
(本文编辑: 李菁锦)

小金胶囊致重度肝损伤

邓晓琴 陈琼 沈东芳 胡银 谭何浪

重庆市忠县人民医院药剂科, 重庆 404399

通信作者: 谭何浪, Email: 1042269998@qq.com

【摘要】 1例32岁男性乳腺增生患者自行口服乳癖舒片(5片, 3次/d)约2年, 因治疗效果不佳, 医嘱加用小金胶囊7粒口服, 2次/d。单用乳癖舒片期间患者肝功能正常。2药并用50d后, 患者出现尿黄、皮肤黄染伴瘙痒。12d后实验室检查示丙氨酸转氨酶(ALT)1 068 U/L, 天冬氨酸转氨酶(AST)562 U/L, 总胆红素(TBil)106.9 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素(DBil)84.6 $\mu\text{mol/L}$ 及碱性磷酸酶(ALP)175 U/L。诊断为药物性肝损伤(重度), 考虑与小金胶囊有关。停用上述两种药物, 给予异甘草酸镁注射液和注射用腺苷蛋氨酸保肝治疗。12d后实验室检查示ALT 163 U/L, AST 52 U/L, ALP 142 U/L, TBil 36.1 $\mu\text{mol/L}$, DBil 21.7 $\mu\text{mol/L}$ 。此后患者再次自行服用上述药物, 20d后上述症状与肝功能异常复现。停用小金胶囊, 予抗炎保肝治疗, 23d后, 肝功能检测结果示ALT 25 U/L, AST 19 U/L, ALP 76 U/L, TBil 14.3 $\mu\text{mol/L}$, DBil 3.6 $\mu\text{mol/L}$ 。

【关键词】 化学和药物性肝损伤; 小金胶囊

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201222-01268

Severe hepatic injury due to *Xiaojin* capsules (小金胶囊)

Deng Xiaojin, Chen Qiong, Shen Dongfang, Hu Yin, Tan Helang

Department of Pharmacy, Zhongxian People's Hospital, Chongqing 404399, China

Corresponding author: Tan Helang, Email: 1042269998@qq.com

【Abstract】 A 32-year-old male patient with hyperplasia of mammary glands took 5 *Rupishu* tablets (乳癖舒片) orally thrice daily by himself for about 2 years. Due to the poor treatment effect, he received additional 7 *Xiaojin* capsules orally twice daily according to the doctor's advice. The patient's liver function was normal during the monotherapy with *Rupishu* tablets. After 50 days of medication with the 2 drugs, the patient developed dark urine and yellowish skin and pruritus. Twelve days later, laboratory tests showed alanine aminotransferase (ALT) 1 068 U/L, aspartate aminotransferase (AST) 562 U/L, total bilirubin (TBil) 106.9 $\mu\text{mol/L}$, direct bilirubin (DBil) 84 $\mu\text{mol/L}$, and alkaline phosphatase (ALP) 175 U/L. He was diagnosed as having severe drug-induced liver injury, which was considered to be associated with *Xiaojin* capsules. Then both drugs were discontinued. Magnesium isoglycyrrhizinate injection and adenosylmethionine for injection were given for liver protection. Twelve days later, laboratory tests showed ALT 163 U/L, AST 52 U/L, TBil 36.1 $\mu\text{mol/L}$, DBil 21.7 $\mu\text{mol/L}$, and ALP 142 U/L. After that, the patient took the above

2 drugs by himself again. Twenty days later, the symptoms above-mentioned and abnormal liver function recurred. *Xiaojin* capsules were stopped and anti-inflammatory and liver-protective treatments were given. Twenty-three days later, laboratory tests showed ALT 25 U/L, AST 19 U/L, TBil 14.3 $\mu\text{mol/L}$, DBil 3.6 $\mu\text{mol/L}$, and ALP 76 U/L.

【Key words】 Chemical and drug induced liver injury; *Xiaojin* capsules
DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201222-01268

患者男, 32 岁, 因皮肤发黄伴瘙痒 12 d, 于 2020 年 10 月 4 日收入我院感染科。患者 2 年前体检发现右侧乳腺增生, 口服自行购买的乳癖舒片 5 片、3 次/d, 规律服用约 2 年。用药期间未定期检查肝功能。2019 年 8 月 20 日患者因被蜜蜂蛰伤来我院就诊, 肝功能检查结果示丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素 (total bilirubin, TBil) 及直接胆红素 (direct bilirubin, DBil) 等指标均在参考值范围, 自诉服用乳癖舒片期间未出现任何不适。因自觉乳腺增生症状缓解不明显, 2 个月前在我院甲状腺乳腺外科门诊就诊, 医师开具小金胶囊 7 粒口服、2 次/d 联合乳癖舒片 (剂量同前) 治疗, 用药前未查肝功能。遵医嘱服用小金胶囊 50 d 后, 患者出现浓茶水色尿, 全身皮肤发黄伴瘙痒, 食欲减退, 腹胀, 未予重视。12 d 后上述症状逐渐加重, 来我院感染科门诊就诊, 检测肝功能示 ALT 1 069 U/L, AST 562 U/L, ALP 175 U/L, TBil 106.9 $\mu\text{mol/L}$, DBil 84.6 $\mu\text{mol/L}$, 遂收住感染科。患者既往体健, 有吸烟史 10 余年, 30 余支/d; 饮酒史 10 余年, 啤酒 500 ml/d。否认药物、食物过敏史。

入院体检: 体温 36.4 $^{\circ}\text{C}$, 心率 82 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 116/82 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。全身皮肤重度黄染, 未见皮疹、红斑、水疱、紫癜等改变。双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音。心界不大, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹软, 无压痛、反跳痛, 肝脾肋下未触及。双下肢无水肿。余未见异常。实验室检查: 肝炎病毒标志物 10 项及乙型肝炎 DNA 测定均为阴性, 自身免疫性肝病相关抗体检查均为阴性; 凝血功能及甲胎蛋白水平均正常。肝脏超声检查示肝右后叶稍高回声结节 (考虑血管瘤) 及胆囊息肉样病变。初步诊断: (1) 药物性肝损伤; (2) 男性乳腺增生 (右侧)。嘱患者停用乳癖舒和小金胶囊, 给予异甘草酸镁注射液 150 mg 入 5% 葡萄糖注射液 100 ml 静脉滴注, 1 次/d, 注射用腺苷蛋氨酸 1.0 g 入 5% 葡萄糖注射液 100 ml 静脉滴注, 1 次/d。3 d 后患者尿液颜色逐渐变浅, 皮肤黄染较前好转, 皮肤瘙痒较前减轻。4 d 后复查肝功能: ALT 523 U/L, AST 139 U/L, ALP 184 U/L, TBil 70.1 $\mu\text{mol/L}$, DBil 48.5 $\mu\text{mol/L}$, 患者尿液颜色及皮肤黄染较前明显好转。12 d 后, 患者尿液颜色恢复正常, 皮肤略黄染, 无瘙痒等不适。复查肝功能: ALT 163 U/L, AST 52 U/L, ALP 142 U/L, TBil 36.1 $\mu\text{mol/L}$, DBil 21.7 $\mu\text{mol/L}$ 。患者出院。出院后继续口服甘草酸二铵胶囊, 半个月后在当地医院复查, 肝功能正常。10 d 后, 患者再次自行服用小金胶囊及乳癖舒片, 剂量同前, 20 d 后浓

茶色尿复现, 皮肤出现轻微瘙痒, 感染科门诊复查示 ALT 1 164 U/L, AST 427 U/L, ALP 157 U/L, TBil 33.2 $\mu\text{mol/L}$, DBil 19.5 $\mu\text{mol/L}$, 再次收入院。入院后停用小金胶囊, 继续服用乳癖舒片, 给予异甘草酸镁注射液及谷胱甘肽抗炎护肝治疗, 3 d 后患者症状有所缓解, 但其担心病情变化要求去上级医院就诊, 出院。30 d 后电话随访得知, 患者在上级医院接受抗炎护肝治疗后肝功能好转, 出院后继续口服甘草酸二铵胶囊, 肝功能恢复正常。此后未再服用小金胶囊。

讨论 本例患者因右侧乳腺增生自行服用乳癖舒片约 2 年未出现不良反应, 加用小金胶囊 50 d 后出现浓茶水色尿, 皮肤黄染及瘙痒, 12 d 后实验室检查示肝功能异常。停用小金胶囊及乳癖舒片, 给予抗炎保肝治疗后肝功能好转。患者再次自行服用小金胶囊及乳癖舒片, 约 20 d 后浓茶水色尿和肝功能异常复现, 停用小金胶囊, 继续服用乳癖舒片, 并予抗炎保肝治疗后肝功能逐渐恢复。患者既往无肝病史, 入院后相关实验室检查和辅助检查可排除病毒性肝炎、自身免疫性肝炎等。采用药物性肝损伤因果关系 RUCAM 量表^[1], 本例患者的评分为 10 分, 小金胶囊与肝损伤很可能相关。根据我国《药物性肝损伤诊治指南》^[1], 本例患者血清 ALT 和 ALP 升高, TBil > 85.5 $\mu\text{mol/L}$, 肝损伤严重程度为 3 级 (重度肝损伤); 根据 ALT 及 ALP 计算 R 值, ALT > 3 倍参考值上限, 且 R > 5, 判断肝损伤类型为肝细胞损伤型。

乳癖舒片的组成: 瓜蒌皮、蒲公英、丹参、赤芍、土贝母、柴胡和延胡索。以“乳癖舒片”“肝损伤”为关键词检索中国知网和万方数据库截至 2020 年 11 月收录的文献, 尚未见到有上述单药及乳癖舒片致肝损伤的报道。小金胶囊即小金丹的胶囊剂型, 源自清代王洪绪所著《外科证治全生集·流注治法篇》, 目前临床使用的剂型包括胶囊、丸剂及片剂, 3 种剂型组成成分一致。小金胶囊的组成: 人工麝香、木鳖子 (去壳去油)、制草乌、枫香脂、乳香 (制)、没药 (制)、五灵脂 (醋炒)、当归 (酒炒)、地龙和香墨, 其中木鳖子、制草乌均含有毒性生物碱, 安全剂量范围窄。有研究表明, 予昆明小鼠腹腔注射木鳖子乙醇提取物对羟基桂皮醛 (400 mg/kg), 每周 3 次, 连续 4 周, 可致昆明小鼠血清 ALT 和 AST 升高, 提示木鳖子引起的肝损伤可能与其中的对羟基桂皮醛有关^[2]。张晓滕等^[3]对含乌头类中成药不良反应数据的挖掘结果显示, 含制草乌在内的乌头类中成药的主要不良反应涉及消化系统、皮肤及附件和神经系统等, 发生消化系统不良反应者多见于 50~69 岁中老年患者, 叠加用药时更易出现毒性反应。张琳等^[4]对 2009—2018 年北京市药品不良反

应监测中心数据库收录的 456 例小金胶囊相关不良反应报告的分析结果显示,不良反应主要损伤皮肤及附件,发生率为 84.8%(386/456),仅 2 例(0.4%)发生肝功能异常。张征和张佳丽^[5]报道的 45 例小金丸或小金胶囊的不良反应均为皮肤及附件反应,其中与小金丸相关者 37 例,与小金胶囊相关者 8 例。辛景山^[6]对小金丸及小金胶囊致 66 例不良反应进行分析,其中有 51 例服用的小金丸,15 例服用的小金胶囊,皮疹、丘疹和荨麻疹的发生率依次为 39.39%、36.36% 和 36.36%,仅 3 例(3.03%)发生脏器损害,作者未介绍脏器损害的具体表现。孟召秀^[7]曾报道 1 例小金丸与乳癖消片并用致胆汁淤积性肝炎的个案,该案例的肝损伤程度较本例轻微。以“小金胶囊”“小金丸”“肝损伤”为关键词检索中国知网和万方数据库截至 2020 年 11 月收录的文献,未见小金胶囊致严重肝损伤的病例报道。

本例提示,临床使用小金胶囊过程中应严密监测患者的肝功能,一旦发生,应及时处理,并给予对症治疗肝损伤。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004.
Drug-induced Liver Injury Study Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment guideline on drug-induced liver injury[J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(11): 810-820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004.
- [2] 马鸣, 白函瑜, 李晓亚, 等. 中药木鳖子乙醇提取物对羟基桂皮醛对小鼠的毒性[J]. 癌变·畸变·突变, 2018, 30(6): 452-456, 462. DOI: 10.3969/j.issn.1004-616x.2018.06.007.
Ma M, Bai HY, Li XY, et al. Toxicological effect of p-hydroxycinnamaldehyde extract from the *Cochinchina momordica* seeds on mice[J]. Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis, 2018, 30(6): 452-456. DOI: 10.3969/j.issn.1004-616x.2018.06.007.
- [3] 张晓滕, 李凡, 张冰, 等. 数据挖掘乌头类中成药不良反应特点与合理用药警戒[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(2): 216-221.
Zhang XM, Li F, Zhang B, et al. Data-mining characteristics of adverse drug reactions and pharmacovigilance of Chinese patent drugs including *Aconitum* herbs[J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(2): 216-221.
- [4] 张琳, 付娜, 魏娟娟, 等. 456 例小金胶囊相关不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(5): 325-328. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2020.05.011.
Zhang L, Fu N, Wei JJ, et al. Analysis of 456 cases of adverse drug reactions associated with *Xiaojin* capsules[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2020, 17(5): 325-328. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2020.05.011.
- [5] 张征, 张佳丽. 小金丸及小金胶囊致 45 例不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(4): 242-244. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2012.04.016.
Zhang Z, Zhang JL. Analysis of 45 cases of adverse drug reaction induced by *Xiaojinwan* and *Xiaojinjiaonang*[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2012, 9(4): 242-244. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2012.04.016.
- [6] 辛景山. 小金丸及小金胶囊致不良反应分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(20): 138-139. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6681.2017.20.102.
Xin JS. Analysis of adverse reaction caused by *Xiaojin* pill and *Xiaojin* capsule[J]. Cardiovascular Disease Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Electronic Edition), 2017, 5(20): 138-139. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6681.2017.20.102.
- [7] 孟召秀. 小金丸与乳癖消片并用致胆汁淤积性肝炎[J]. 药物不良反应杂志, 2004, 6(4): 256-257. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2004.04.018.
Meng ZX. Cholestatic hepatitis following combined use of *Xiaojin* pill and *Rupixiao* tablet[J]. ADRJ, 2004, 6(4): 256-257. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2004.04.018.

(收稿日期: 2020-12-22)

(本文编辑: 李菁锦)

超剂量使用更昔洛韦致全血细胞减少

李佐军¹ 杨新良² 陈也君³ 王利² 左文建² 刘晓红² 王春江¹

¹中南大学湘雅三医院药学部, 长沙 410000; ²湖南省岳阳市一人民医院药剂科, 岳阳 414000; ³湖南省岳阳市妇幼保健院药剂科, 岳阳 414000

通信作者: 杨新良, Email: yxl_yysy@163.com

【摘要】 1 例 42 岁女性患者因发热 10 d、怀疑巨细胞病毒感染, 予更昔洛韦 150 mg 入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注, 2 次/d 和头孢哌酮钠他唑巴坦钠 2.25 g 入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注, 2 次/d。用药前白细胞计数(WBC) $12.71 \times 10^9/L$, 血小板计数(PLT) $262 \times 10^9/L$, 红细胞计数(RBC) $2.99 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白(Hb) 84 g/L。2 d 后因患者出现水肿, 将更昔洛韦用法调整为 150 mg 入 0.9% 氯化钠注射液 50 ml 静脉滴注, 1 次/d, 哌拉西林钠他唑巴坦钠 2.25 g 入 0.9% 氯化钠注射液 50 ml 静脉滴注, 2 次/d。用药第 11 天, 实验室检查示 WBC $3.01 \times 10^9/L$, PLT $92 \times 10^9/L$, RBC $2.39 \times 10^{12}/L$, Hb 68 g/L。用药第 13 天, WBC $1.98 \times 10^9/L$, PLT $86 \times 10^9/L$, RBC $2.44 \times 10^{12}/L$, Hb 69 g/L。查阅患者既往住院病历资