

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.19.024

何首乌及其制剂致药物性肝损伤系统性回顾研究*

常乙玲, 李娜[△]

(江苏省泰州市人民医院, 江苏 泰州 225300)

摘要:目的 系统评价何首乌及其制剂致药物性肝损伤(PMP-DILI)的患者特征、用药情况、临床特点、危险因素及预后和转归,为提高临床合理用药水平及控制风险提供依据。方法 计算机检索 PubMed、Embase、中国知网、万方、维普数据库,收集有关 PMP-DILI 的病例个案报道和病例系列研究文献,检索时限为自建库至 2019 年 7 月 31 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料,对纳入文献进行统计、系统评价。结果 共纳入 93 篇文献,其中病例个案报道 63 篇(涉及 82 例患者),病例系列研究 30 篇(涉及 855 例患者);男女比例为 1:1.06,年龄 30~60 岁;服用何首乌及其制剂的前 3 位原因是治疗白发脱发、保健和治疗心血管疾病,自服药到发病时间主要集中在 7~90 d;性别、年龄、是否自行用药、有无肝病史、是否过量服用、首乌炮制类型等不同组间的发病时间比较,无明显差异;再激发组患者发病时间明显短于首发病例,平均缩短了 23.17 d;临床表现无特异性,黄疸、纳差、乏力、恶心呕吐为常见的临床症状;肝细胞损伤型为常见的 PMP-DILI 的类型;PMP-DILI 具有一定的可逆性,治愈率高。结论 PMP-DILI 发生机制目前尚未明确,需进一步开展大样本量、高质量的前瞻性队列研究、毒理学研究。患者应提高对 PMP-DILI 的重视和敏感度,发生过肝损伤的患者尽量避免使用何首乌及其制剂,以减少再激发病例发生。正确引导医师对中药的安全性认识,注重用药后的不良反应监测,早发现,早治疗。

关键词:何首乌;药物性肝损伤;肝毒性;中毒性肝炎;系统评价

中图分类号:R932;R288

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)19-0081-06

Systematic Review of Drug-Induced Liver Injury Caused by *Polygonum Multiflorum* and Its Preparations

CHANG Yiling, LI Na

(Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu, China 225300)

Abstract: Objective To systematically review the characteristics, drug usage, clinical presentations, risk factors, prognosis and outcome of patients drug-induced liver injury caused by *Polygonum multiflorum* (PM-DILI) in order to provide the basis for improvement of rational clinical drug use as well as risk control. **Methods** PubMed, Embase, CNKI, WanFang Data and VIP databases were electronically searched to collect literature of PM-DILI case report and case series study from inception to July 31th, 2018. Two reviewers independently screened literature, extracted data and then statistical analyses and systematic assessment. **Results** A total of 93 articles were finally included, including 63 case reports involving 82 patients, and 30 case series involving 855 patients. The ratio of male to female patients was 1:1.06, and the age of patients was mainly between 30 and 60 years old. The top three reasons for taking *Polygonum multiflorum* and its preparations were to treat white hair loss, health care, and cardiovascular disease, and the duration of medication to onset was mainly within 7-90 d. Gender, age, self-medication, history of liver disease, overdose and processing type of Radix aconitariae showed no significant difference in onset time between different groups. The onset time of patients in the reactivation group was significantly shorter than that in the first case, with an average shortening of 23.17 d. Patients showed no specific clinical manifestations, while the most common clinical symptoms were jaundice, poor appetite, fatigue and malignant vomiting. Hepatocyte injury was the most common PM-DILI type, which had certain reversibility and high cure rate. **Conclusion** The mechanism of PM-DILI has not been clearly defined, so further prospective cohort studies with large sample size and high quality and toxicological studies are needed. To increase the attention and sensitivity to PM-DILI, for patients with liver injury, *Polygonum multiflorum* and its preparation should be avoided to reduce the occurrence of reactivation. We should correctly guide the understanding of the safety of traditional Chinese medicine, pay attention to the monitoring of adverse reactions to realize early detection and early treatment.

Key words: *Polygonum multiflorum*; drug-induced liver injury; hepatotoxicity; toxopathic hepatitis; systematic review

何首乌是常见且易得的中药,其保健作用也被广泛认可,但近年来因服用何首乌及其制剂致药物性肝损伤(PMP-DILI)病例^[1-2]偶有报道,且相关病例报道^[3-5]数量也在日益增多。引起的肝损伤大多可逆,但也可引发肝功能衰竭,需肝移植治疗,甚至造成死亡^[6]。为深入

了解 PMP-DILI 的规律、影响因素、临床特征和损伤机制,本研究中通过对相关文献报道的病例进行系统性回顾分析,并系统评价 PMP-DILI 的因果关系,以期为何首乌及其制剂临床合理应用提供参考。现报道如下。

*基金项目:中美新发和再发传染病合作项目[5U2GGH000018]。

第一作者:常乙玲,女,硕士研究生,主管中药师,研究方向为中药质量评价检验与调剂,(电子信箱)yilingsino@163.com。

[△]通信作者:李娜,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药理学和医院药学,(电子信箱)664100400@qq.com。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

纳入标准:药物性肝损伤,且发病前有何首乌及其制剂服用史;患者基本情况、服用何首乌情况、发病及预后等临床资料完整;病例个案报道,病例系列研究。

排除标准:致病药物为非何首乌及其制剂或不能区分;使用何首乌治疗其他原因引起的肝损伤;重复发表的文献;综述、评述文章及文献回顾病例分析;数据指标缺失或不全;无法获得全文的文献;非中、英文。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、中国知网、万方、维普数据库,搜集有关 PMP-DILI 病例的个案报道和系列研究,检索时限均为自建库至 2019 年 7 月 31 日。同时,手工检索灰色文献,并追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关研究资料。在 PubMed 和 Embase 数据库中的检索关键词为:“Polygonum multiflorum” OR “Shou Wu” AND “drug induced liver injury” OR “herbal induced liver injury” OR “drug hepatitis” OR “hepatotoxicity”;在中国知网、万方和维普数据库中的检索关键词为:“何首乌”“何首乌制剂”“药物性肝损伤”“药物性肝损害”“药物性肝炎”“肝毒性”。

1.3 文献筛选与资料提取

运用 Note Express 和 CNKI E-study 文献管理软件对检索结果进行汇总分析,由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧,则通过讨论或与第三方协商解决。资料提取内容包括纳入研究的基本信息(包括研究题目、研究类型、第一作者、发表期刊、发表时间等),研究对象的基本特征、用药情况、症状、预后等,所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析。连续性变量使用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 和中位数、范围表示,分类变量使用频数或百分数表示。根据患者发病时间长短进行亚组分析。连续性变量使用参数检验或非参数检验,分类变量使用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

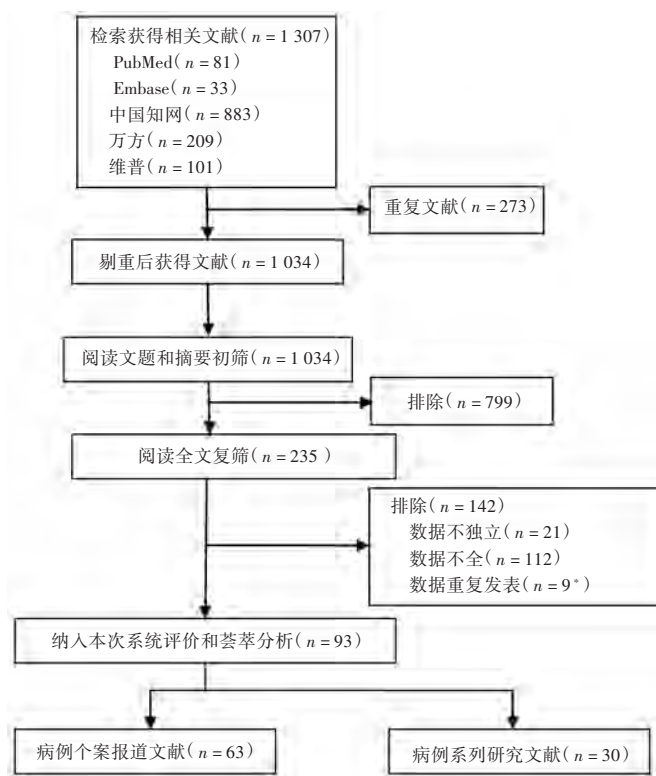
2.1 文献筛选流程及结果

共检索获得相关文献 1307 篇(包括中文文献 1193 篇、英文文献 114 篇),经逐层筛选,最终得 93 篇(中文 86 篇、英文 7 篇)。包括病例个案报道 63 篇(涉及 82 例患者),病例系列研究 30 篇(涉及 855 例患者)。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 病例个案报道分析结果

2.2.1 基本情况

病例报道中涉及 82 例患者,其中女 40 例(48.78%),



注: * 包括 2 篇文献相同数据, 为中英文同时发表。

图 1 文献筛选流程及结果

男 42 例(51.22%); 年龄 8~78 岁, 平均 (40.77 ± 13.97) 岁, 31~60 岁占比最大(64.64%); 肝病家族史 4 例(4.88%); 再激发现象 22 例(26.83%), 其中发生 3 次及以上 9 例(10.98%)。详见表 1。

63 篇病例报道包括中文文献 58 篇, 涉及 77 例患者; 英文文献 5 篇, 报道分别来自中国、哥伦比亚、韩国、澳大利亚、意大利, 其中外籍患者 3 例, 分别为哥伦比亚籍、韩国籍和意大利籍。相关报道于 2000 年开始快速增长, 最早报道^[7]可追溯至 1988 年, 该文献中的病例发病时间为 1986 年。同时, 检索的文献报道患者发病最早为 1972 年^[8]。

2.2.2 何首乌服用原因及用药情况

服用原因: 79 例明确阐述服用原因, 另有 3 例原因不详。79 例明确用药原因的患者中, 因治疗白发脱发 47 例; 用于保健 13 例; 用于治疗白癜风、前列腺疾病、头晕、便秘、颈椎病各 2 例; 用于治疗神经衰弱、反复全身荨麻疹、不孕、过敏性鼻炎、轻型高血压、慢性肾小球肾炎、高脂血症、右侧肢体活动不利、失眠各 1 例。

用药行为: 65 例可明确用药行为的患者中, 使用自制偏方或自行购买药品服用 40 例; 有医师处方 25 例。另有不明确 17 例。

何首乌制剂炮制方式: 服用制首乌 42 例, 服用生首乌 27 例, 服用药物同时含有制首乌和生首乌 1 例, 另有 12 例服用类型不详。

表1 病例个案报道中的患者基本情况($n=82$)

项目	例数(例)	百分比(%)
性别		
男	42	51.22
女	40	48.78
年龄		
≤20岁	7	8.54
21~30岁	14	17.07
31~40岁	22	26.83
41~50岁	21	25.61
51~60岁	10	12.20
61~70岁	6	7.32
≥71岁	2	2.44
肝病史		
有	4	4.88
无	35	42.68
不详	43	52.44
再激发现象		
1次	60	73.17
2次	13	15.85
3次及以上	9	10.98
服用原因		
白发脱发	47	57.32
保健	13	15.85
其他原因	19	23.17
不详	3	3.66
用药行为		
自行用药	40	48.78
凭处方用药	25	30.49
不详	17	20.73
炮制方式		
生首乌	27	32.93
制首乌	42	51.22
同时含有生、制首乌	1	1.22
不详	12	14.63
用药剂量		
超剂量	26	31.71
正常剂量	22	26.83
不详	34	41.46
用药时间		
≤7d	15	18.29
7~15d	12	14.63
16~30d	26	31.71
31~60d	20	24.39
>60d	9	10.98

用药剂量:根据《中国药典(一部)》推荐的何首乌和制何首乌规定日用量,26例(31.71%)超量服用,22例(26.83%)服用量在推荐范围内,34例(41.46%)用量不详。

用药时间:≤7d 15例(18.29%),7~15d 12例(14.63%),16~30d 26例(31.71%),31~60d 20例(24.39%),>60d 9例(10.98%)。

2.2.3 发病及转归情况

入院症状:82例患者中,有2例未住院治疗。排名前5的临床症状包括皮肤和巩膜黄染[70例次(87.50%)],其次为尿黄、尿色加深[52例次(65.00%)],乏力[50例次(62.50%)],纳差[42例次(52.50%)],恶

心呕吐[29例次(36.25%)],详见图2。

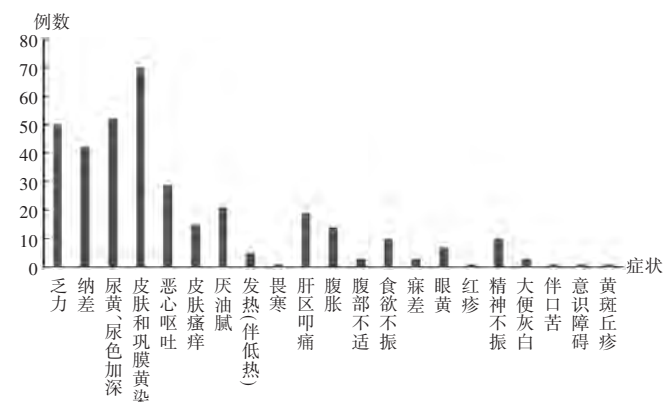


图2 何首乌致药物性肝损伤患者入院症状分布

实验室检查结果:74例患者的丙氨酸氨基转移酶(ALT)有不同程度上升,另6例不详,2例正常;66例天门冬氨酸氨基转移酶(AST)均有不同程度上升,另16例不详;36例碱性磷酸酶(ALP)均有不同程度上升,另1例正常,45例不详;46例谷氨酸转氨酶(GGT)有不同程度上升,2例正常,34例不详;64例总胆红素(TBil)上升,3例正常,15例不详;60例直接胆红素(DBil)上升,1例正常,21例不详。详见表2。

表2 患者实验室检查结果

检测指标	例数	$\bar{X} \pm s$
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	76	1 187.38 ± 833.38
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	66	816.28 ± 432.53
碱性磷酸酶(U/L)	37	242.95 ± 162.47
谷氨酸转氨酶(U/L)	48	279.54 ± 351.36
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	67	180.99 ± 135.85
直接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	61	146.97 ± 134.93
间接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	22	94.30 ± 62.74
白蛋白(g/L)	22	48.95 ± 35.48
凝血酶原时间(s)	16	18.34 ± 6.44

肝损伤分型:根据国际医学组织理事会(CIOMS)的前3种DILI的判断标准,36例患者可计算R值,平均R值为 7.00 ± 6.06 ;31例患者可划分肝损伤分型,其中18例(58.06%)为肝细胞损伤型,6例(19.35%)为胆汁淤积型,7例(22.58%)为混合型。5例患者虽可计算R值,但不符合肝损伤分型。

住院时长及转归:82例患者中,仅有2例未住院治疗。其中,1例停止服用何首乌药品后即恢复正常,1例患者接受在家药物治疗52d后痊愈。80例患者住院时间为9~195d,平均 $(33.31 \pm 26.98)\text{d}$;10例未明确说明住院治疗时间。经过停药并进行保肝治疗后,55例治愈,23例好转(其中,15例报道进行了随访复查,13例治愈,1例好转继续治疗,另有1例未标明);1例无明显好转,但转归不明,3例未报道转归情况。

2.2.4 发病影响因素分析

限于病例个案报道的内容及数据类型,已有文献暂无法实现肝损伤的危害程度及预后效果的影响因素分析,将发病时长作为因变量。结果显示,性别、年龄、肝病史、用药行为、何首乌炮制方式、用药剂量等因素对发病时长无显著影响,但再激发患者的发病时长为 (20.50 ± 22.06) d,短于首发病例的 (43.67 ± 36.57) d,差异有显著性($P < 0.05$)。详见表3。

表3 不同影响因素对药物性肝损伤发病时长的影响

项目	发病时长($\bar{X} \pm s, d$)	95% CI(%)		P 值
		下限	上限	
性别				
男	33.95 ± 23.10	26.66	41.24	0.316
女	41.92 ± 44.36	27.13	56.71	
年龄				
≤30岁	38.67 ± 27.27	25.11	52.23	0.616
31~50岁	34.55 ± 27.47	25.99	43.11	
≥51岁	44.22 ± 53.49	17.62	70.83	
肝病史				
有	14.00 ± 10.03	-1.97	29.97	0.18
无	39.97 ± 37.40	26.92	53.02	
再激发现象				
首发	43.67 ± 36.57	34.06	53.29	0.009
再激发	20.50 ± 22.06	10.18	30.82	
用药行为				
自行用药	46.45 ± 36.45	34.47	58.43	0.193
凭处方用药	33.43 ± 38.92	16.60	50.26	
炮制方式				
生首乌	33.56 ± 19.09	27.10	40.02	0.453
制首乌	39.63 ± 43.03	22.61	56.65	
用药剂量				
超剂量	42.58 ± 34.68	28.57	56.59	0.104
正常剂量	28.19 ± 21.54	18.39	37.99	

2.3 病例系列研究分析结果

2.3.1 基本情况

共纳入30篇(包括中文文献28篇、英文文献2篇)病例系列研究,发表年限从2000年至2020年2月5日,且主要集中在2010年及以后(24篇)。仅有1篇病例系列研究(25例病例)来自韩国,其余病例研究均来自我国。

共纳入患者855例,女443例(51.81%)[95% CI(46.10%, 58.73%)],男412例(48.19%)[95% CI(41.27%, 53.90%)];年龄15~86岁,主要集中在30~60岁;有10篇文献涉及再激发235例,其中再激发73例。

2.3.2 何首乌服用原因及用药情况

服用原因:20篇病例系列研究文献中的538例患者服用何首乌的原因可查,主要用于治疗白发脱发(297例)、保健(81例)、心血管疾病(高血压、冠心病、高血脂,共26例)、便秘(18例),其他还有失眠、骨质增生、腰痛、白癜风、皮肤病、消化系统疾病、更年期综合征等,116例)。

用药时间:主要集中在7~90d,与大多数报道的结论一致。从服用何首乌到发病时间为1~300d。

2.3.3 发病情况及转归

入院症状:30篇系列研究中,28篇(690例)报道了患者的临床症状。其中,乏力473例(68.55%),黄疸360例(52.17%),纳差223例(32.32%),食欲减退188例(27.25%)和恶心呕吐186例(26.96%),均为最常见的临床表现。详见图3。

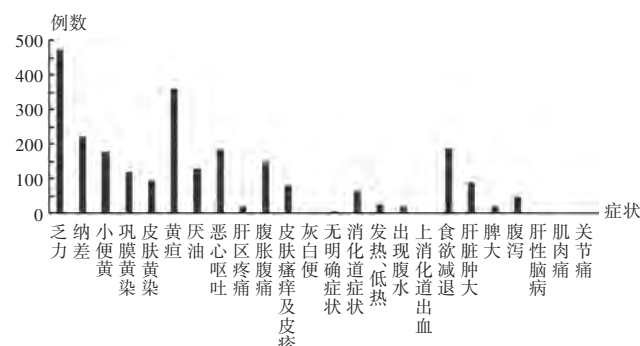


图3 病例系列研究中的患者入院临床表现

肝损伤分型:736例患者能确定临床分型,其中肝细胞损伤型为最常见的DILI类型(73.10%),胆汁淤积型(8.15%),混合型(18.75%)。另有1例患者无法确定分型,118例患者未报道分型。

预后和转归:明确报道转归情况的病例680例,其中,痊愈620例(91.18%),明显好转27例(3.97%),未愈(无效或加重)5例(0.74%),死亡9例(1.32%),转为慢性药物性肝损伤16例,肝硬化1例,行肝移植手术2例;175例未标明转归情况。

3 讨论

3.1 DILI患者特征具有一定共性

纳入的93项研究涉及937例患者,男女比例为1:1.06(454/483),无明显差异;年龄30~60岁。服用何首乌及其制剂的前3位原因是治疗白发脱发、保健和治疗心血管疾病;从服用到发病时间最短的为1h,最长的为20年^[9];发病时间主要集中在7~90d。结果显示,性别、年龄、是否自行用药、有无肝病史、是否过量服用、首乌炮制类型等不同组间的发病时间无明显差异,部分文献的研究者认为不合理盲目用药^[10]、超剂量^[11-12]、年龄、炮制方式^[10]等是影响肝损伤发病时间及程度的主要原因,究其原因,可能由于病例数量有限、用药信息部分缺失、药物用法剂量不够完善,不排除其转归与药物用量及配伍相关^[13]。虽统计结果无意义,但也应给予相应重视。再激发肝损伤发生的时间更短^[14],通常发生在再用药后几天或几周内,但有时发生在再激发后的数个小时内^[15]。本研究中再激发组的发病时间 $[(20.50 \pm 22.06)d]$ 明显短于初次的肝损伤组 $[(43.67 \pm 36.57)d]$,平均缩短了23.17d。但值得注意的是,报道的再激发患者占可判断病例的29.97%(95/317)。可见,初次给药

出现 DILI 的患者再次服用何首乌时有较大概率复发,可能是患者对再激发的危害无充分认识,且医师并未给予提示。因此,为避免再激发病例的发生,医师应避免再给予何首乌类药物并对患者进行再激发可能性的解释和规劝;同时,也要提高对再激发 DILI 的识别能力,避免严重和(或)致命的再激发病例发生^[14]。

3.2 DILI 临床表现较集中,预后多可逆

结果显示,临床表现无特异性,黄疸、纳差、乏力、恶性呕吐为最常见的临床症状;肝细胞损伤型为常见的 PMP-DILI 类型,其次是混合型肝损伤,胆汁淤积型最少;生化指标中以 ALT 升高较显著,大部分患者 ALP 与 GGT 明显升高,伴有 TBil 上升,提示肝损伤患者普遍有不同程度的胆汁淤积、肝细胞损伤^[9]。PMP-DILI 具一定可逆性,治愈率高^[12],患者肝损伤入院后应立即停用何首乌,并以卧床休息、补充热量、给予护肝、退黄、降酶等综合治疗,患者临床症状及体征消失普遍较快,预后良好,绝大多数患者可痊愈^[16]。但相关报道中仍有 9 例死亡,应引起重视。

3.3 纳入研究的文献量、质均存在不足

限于研究的精力和资源可获得性,通过主题词检索式的方法进行文献检索,不可避免地会遗漏部分研究文献。同时,个别文献最终未能获得全文,故无法判断是否可纳入。检索到及纳入研究的文献多为个案报道或小样本回顾性描述性研究,无前瞻性队列研究,目前关于何首乌及其制剂造成药物性肝损伤的发生率等流行病学统计分析尚缺失。因此,需纳入大样本、多中心的前瞻性研究来进一步分析何首乌肝毒性的因果关系^[17]。从研究和报道的数据完整性来看,个别研究对于患者服药类型、时长、剂量、症状、生化指标、临床分型、严重程度、预后等描述不清,或缺失部分内容,导致进行无法全面进行有效分组或影响因素分析^[18]。RUCAM 因果关系评分评价在病例诊断中应用或报道较少,仅 26.67% (8/30) 病例系列研究报道应用了该方法,而其他多为通过排除法及追溯有何首乌服用史来诊断为 PMP-DILI,因果关联性有待进一步证明。文献发表可能存在偏倚,病例个案报道研究中几乎无死亡或引起严重后果的患者,病例系列研究中以治疗效果好的医疗机构或团队发表的更多。以上情况可能对系统分析的质量产生不良影响,且无法达到预期研究目标。

3.4 对策与建议

目前,PMP-DILI 的确切发病机制尚不十分清楚,可能与遗传性肝脏代谢酶缺陷、代谢产生的肝毒性物质及过敏体质有关^[19]。因此,需进一步开展大样本、高质量的前瞻性队列研究、毒理学研究明晰发病机制、剂量反应关系、毒性成分、发病特点和危险因素等,为预防和

治疗何首乌及其制剂致 PMP-DILI 提供科学依据。

虽然何首乌致肝损害机制目前尚未明确,但通过重视与提高警觉,可有效减少肝损伤的发生及避免严重不良反应的发生、发展。一是重视再激发的可能性及危害性,目前再激发患者占比较大,发病也较急,在诊疗过程中,医师应告诫患者,提示再激发的可能性较大,避免再次服用;同时,在开具何首乌类药物处方时要仔细询问是否服用过、有无肝功能异常等,对发生过肝损伤的患者尽量避免用何首乌及其制剂^[20]。二是做好中药安全性舆论引导和用药安全知识的宣贯,纠正公众关于中药“纯天然、无不良反应”的片面认知,避免误用、滥用,扭转盲目用药行为,鼓励在正规的专业医师或药师的指导下选择药物,且遵从医嘱,不滥用、不超量,合理服用药物,同时加强肝损伤的前兆症状告知,出现不良反应症状要引起高度重视,及时停药就医,将药品不良反应的风险降到最低^[12]。三是要注重用药后不良反应监测,何首乌致肝毒性反应有一定潜伏期,对长时间使用何首乌及其制剂的患者应定期复查肝功能,且临床医师应嘱患者及时关注自身变化,以便及时发现肝损伤,早发现,早治疗^[14,20]。

参考文献:

- [1] 胡永成,李惠珍,陈蕊丽,等. 何首乌致药物性肝炎 1 例[J]. 医药导报,2012,31(4):542.
- [2] 杨德华,曾义岚,陈竹,等. 93 例急性药物性肝损伤的临床分析[J]. 中国肝脏病杂志:电子版,2013,5(3):28-30.
- [3] 刘茵,胡振斌,王秀峰. 制何首乌免煎颗粒致肝损害 1 例报告及文献复习[J]. 中西医结合肝病杂志,2013,23(3):176-177.
- [4] 张思国,尹伟,郝荣江,等. 何首乌及其制剂致肝损害 13 例分析[J]. 人民军医,2013,56(6):699-700.
- [5] KYOUNG AJ, HYUN JM, SEUNG SY, et al. Drug-induced liver injury: twenty five cases of acute hepatitis following ingestion of polygonum multiflorum thunb[J]. Gut Liver,2011,5(4):493-499.
- [6] JUNG KA, MIN HJ, YOO SS, et al. Drug-induced liver injury: twenty five cases of acute hepatitis following ingestion of Polygonum multiflorum Thunb[J]. Gut Liver,2011,5(4):493-499.
- [7] 刘芷青,赵桂云. 何首乌过量中毒 1 例[J]. 医师进修杂志,1988(3):31.
- [8] 叶亲华. 服用何首乌致急性中毒性肝病 1 例[J]. 中国中西医结合杂志,1996,16(12):732.
- [9] 张艳,陈爽,卢磊. 何首乌致药物性肝损伤 36 例临床分析[J]. 海南医学,2013,24(2):235-237.
- [10] 王晓萌,林晓兰,张鹏. 38 例何首乌致肝损害的原因分析[J]. 北京中医药,2014,33(9):699-701.
- [11] 谢先吉,马葵芬,刘莹. 何首乌致肝损伤病例分析[J]. 药品评价,2012,9(32):36-38.
- [12] 陈盛君. 何首乌肝损伤不良反应信息分析及其毒性机制研

- 究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(7): 573-577.
- [13] 王海珍, 李秀惠. 33例何首乌及其相关制剂致药物性肝损伤临床分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(1): 25-27.
- [14] 邵幼林, 张锁才, 吴剑明, 等. 何首乌再激发药物性肝损伤的临床特征[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(9): 686-689.
- [15] ANDRADE RJ, LUCENA MI, FERNANDEZ MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 46 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period[J]. Gastroenterology, 2005, 129(2): 512-521.
- [16] 常乙玲. 何首乌饮片及其制剂所致肝损伤不良反应分析[J]. 中国药业, 2017, 26(3): 74-77.
- [17] 朱云, 刘树红, 王伽伯, 等. 何首乌及其制剂导致药物性肝损伤的临床分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(12): 1442-1447.
- [18] 王然. 中药致药物性肝损伤的临床特点和危险因素: 一项系统评价研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2017.
- [19] 陈仕祥, 陈玺卿, 江军, 等. 何首乌致药物性肝病12例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(19): 4759.
- [20] 王晓仙, 鄢友娥. 何首乌致肝损害相关文献回顾性分析及其预防措施初探[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(20): 117-119.

(收稿日期: 2020-02-05)

doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2020.19.025

硫酸特布他林雾化致双上肢震颤1例

杨丽花, 李 娇, 何跃文

(云南省元江哈尼族彝族傣族自治县人民医院, 云南 玉溪 653300)

中图分类号: R969.3; R974

文献标识码: D

文章编号: 1006-4931(2020)19-0086-02

1 临床资料

患儿, 男, 3岁5个月, 因“反复咳嗽半月余, 加重伴喘息2天”于2020年2月5日至我院就诊。体格检查示, 体温36.8℃, 心率130次/分, 呼吸34次/分, 指脉氧饱和度91%, 体质量14 kg; 神志清, 精神欠佳, 面色尚可; 吸气三凹征不明显, 双肺呼吸音粗, 可闻及中等量湿罗音; 心律齐, 心音尚可, 心前区未闻及杂音; 腹软不胀, 肝脾肋下未触及肿大。血常规示白细胞 $6.9 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比46.14%, 单核细胞百分比6.54%。诊断为喘息性支气管炎。

给予雾化吸入硫酸特布他林雾化液(AstraZeneca AB公司, 批号为BCCZ)2.5 mg, 每天2次。患儿在雾化吸入硫酸特布他林过程中, 出现双上肢震颤, 立即停止雾化吸入。体温36.8℃, 心率130次/分, 呼吸34次/分, 神志清楚, 无头昏、头痛、恶心、呕吐、心悸等症状。停止雾化吸入, 未给予对症治疗, 仅给予休息, 观察约10 min后症状自行缓解。

入院第3天, 患儿再次雾化吸入硫酸特布他林, 又出现双上肢震颤, 停止雾化吸入, 未给予对症治疗, 仅给予休息, 观察约10 min后症状自行缓解。

2 讨论

2.1 用药与不良反应关联性分析

雾化吸入硫酸特布他林前, 患儿生命体征正常, 且暂未使用其他药物, 雾化吸入过程中出现双上肢震颤, 停药, 休息10 min后双上肢震颤自行缓解。2 d后, 再次雾化吸入硫酸特布他林, 又出现双上肢震颤, 用药与不

良反应的出现存在合理的时间关系。特布他林药品不良反应的中枢神经系统症状: 口服有时出现手指震颤、僵硬、麻木感、头痛, 偶见眩晕、摇晃; 注射有时出现手指震颤、头痛、摇晃、嗜睡, 过量时可出现不同程度的震颤、神经质^[1]。据文献[2-6]报道, 特布他林可致四肢、全身震颤、肢体麻木。可见, 患儿出现双上肢震颤与雾化吸入硫酸特布他林存在关联性, 很可能是硫酸特布他林所致不良反应, 与其引起骨骼肌兴奋有关。

2.2 原因分析

硫酸特布他林为选择性肾上腺素 β_2 受体激动剂, 可扩张支气管平滑肌, 起到平喘作用, 是目前临床较常用的支气管平滑肌扩张剂, 不良反应少, 但该制剂主要成分特布他林具有拟交感胺作用, 临床使用时应重视^[2]。

2.3 预防措施

特布他林不良反应的发生与其药理作用、给药剂量、患者年龄及个体差异有关; 临床应用时应充分评估患者, 掌握好适应证, 根据病情从小剂量开始用药, 并密切观察, 警惕不良反应的发生。如出现异常应及时处理, 避免出现严重后果^[3]。

用药前充分评估患者, 严格掌握适应证和禁忌证: 严重的心血管疾病(如缺血性心脏病、快速性心律失常或重度心力衰竭)、未得到控制的甲状腺毒症、未经治疗的低钾血症及易患闭角型青光眼的患者应谨慎使用; 对伴有糖尿病的患者在开始使用时, 应监测其血糖。

不良反应程度与剂量相关: 在给药时应严格掌握给药剂量, 应制订个体化给药剂量, 避免单次给药剂量过