

中图分类号: R969.3; R975 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)01-0116-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.01.024



1例阿苯达唑致药物性肝损伤病例报道与分析*

卢玉银^{1,2}, 陈晓宇², 张莉^{2△}

(1. 广西壮族自治区河池市宜州区第三人民医院, 广西 河池 546300; 2. 广西壮族自治区人民医院, 广西南宁 530021)

摘要:目的 为临床合理、安全使用阿苯达唑提供参考。方法 分析某院收治的1例服用阿苯达唑后出现严重肝损伤患者的治疗经过, 结合文献分析其诱发原因及相应预防措施。结果与结论 通过适宜的保肝药物治疗, 患者预后良好。阿苯达唑可能通过激活CYP1A1, CYP1B1, CYP2J2酶的活性而诱发肝损伤。临床应重视阿苯达唑引起的肝损伤, 建议加强用药监测, 积极识别潜在风险, 促进临床合理、安全用药。

关键词: 药物性肝损伤; 阿苯达唑; 药品不良反应; 病例分析

A Case Report and Analysis of Drug - Induced Liver Injury Caused by Albendazole

LU Yuyin^{1,2}, CHEN Xiaoyu², ZHANG Li²

(1. The Third People's Hospital of Yizhou District of Hechi City, Hechi, Guangxi, China 546300; 2. The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi, China 530021)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational and safe use of albendazole in the clinic. **Methods** The treatment process of a patient with severe liver injury after taking albendazole in a hospital was analyzed, the underlying causes, and corresponding preventive measures were analyzed based on the literature analysis. **Results and Conclusion** The patient had a good prognosis by treating appropriate hepatoprotective drugs. Albendazole might induce liver injury by activating the activity of CYP1A1, CYP1B1, and CYP2J2 enzymes. Clinical attention should be paid to the liver injury caused by albendazole. It is recommended to strengthen medication monitoring, actively identify potential risks, and promote rational and safe use of drugs in the clinic.

Key words: drug - induced liver injury; albendazole; adverse drug reaction; case analysis

阿苯达唑为咪唑衍生物类广谱驱肠虫药物^[1], 其不良反应较多。国家药品监督管理局药品评价中心发布的《药品不良反应信息通报》曾对阿苯达唑等驱虫药引起脑炎的风险进行通报, 并对58例个案报道进行分析, 发现其不良反应涉及神经系统、血液系统和消化系统等全身多个系统, 尤其消化系统不良反应以肝损伤和肝酶升高多见^[2]。本研究中分析了1例疑似存在家族相关性阿苯达唑引起的药物性肝损伤(DILI), 以了解阿苯达唑引起DILI的机制, 为临床用药提供参考。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者, 女, 33岁。因“检查发现肝损伤20 d”于2023年2月17日收入广西壮族自治区人民医院消化内科。患者自诉1月29日服用2粒阿苯达唑片(中美天津史克制药有限公司, 国药准字H12020496, 规格为每片0.2 g)后出现畏寒, 伴头晕、心悸、乏力, 遂至当地医院就诊; 1月31日, 肝功能检查示: 丙氨酸氨基转移酶(ALT)743 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)491 U/L, 碱性磷酸酶(ALP)108 U/L, γ -谷氨酰基转移酶(GGT)152 U/L, 总胆红素(TBiL)53.5 μ mol/L, 直接胆红素

(DBiL)32.1 μ mol/L, 总胆汁酸296.2 μ mol/L, 就医后无明显缓解; 2月10日, 患者无明显诱因出现右上腹胀痛伴食欲减退、身目黄染, 再次就医; 2月15日, 患者乏力、食欲减退, 复查肝功能示: TBiL 141.6 μ mol/L, DBiL 91.5 μ mol/L, ALT 2 255 U/L, AST 2 169 U/L, ALP 137 U/L, GGT 97 U/L。患者既往无结核、乙肝等其他传染病史, 否认烟酒嗜好, 有食鱼生史。患者父亲有类似病史, 曾于2022年2月2日服用阿苯达唑驱虫治疗后因身体不适, 至当地卫生院检查示: ALT 350 μ mol/L, AST 300 μ mol/L。

体格检查示: 体温36.3 $^{\circ}$ C, 心率100次/分, 呼吸频率20次/分, 血压119/76 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。神志清醒, 精神尚可, 皮肤和巩膜中度黄染, 肝掌及蜘蛛痣阴性, 心肺听诊无异常。腹部查体未见阳性体征, 双下肢无水肿。

辅助检查示: TBiL 166.0 μ mol/L, DBiL 98.1 μ mol/L, 白蛋白36.8 g/L, ALT 1 962 U/L, AST 1 717 U/L, ALP 168 U/L, GGT 96 U/L, 铜蓝蛋白(CER)629 mg/L, α_1 抗胰蛋白酶1(α_1 -AT1)570 mg/L, 总胆汁酸239.6 μ mol/L。免疫球蛋白G亚型4(IgG4)0.32 g/L,

*基金项目: 国家自然科学基金[82160763]。

第一作者: 卢玉银, 女, 大学本科, 药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)shenshipingke@163.com。

[△]通信作者: 张莉, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)30173359@qq.com。

糖类抗原 12 - 5 (CA12 - 5) 53 U / mL。载脂蛋白 A I (ApoA I) 0.67 g / L, 载脂蛋白 B (ApoB) 0.54 g / L, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL - C) 0.47 mmol / L。甲肝病毒抗体、乙肝病毒抗体、丁肝病毒抗体、戊肝病毒抗体、肝吸虫抗体、自身免疫性肝病抗体阴性, EB病毒 DNA 测定和巨细胞病毒 DNA 测定呈阴性。

入院诊断: 考虑为 DILI, 肝细胞损伤型, 急性。

1.2 治疗经过

2023年2月18日, 初始治疗予多烯磷脂酰胆碱注射液, 每日465 mg, 静脉滴注, 以修护肝细胞膜; 异甘草酸镁注射液, 每日40 mL, 静脉滴注, 以抑制炎症; 注射用谷胱甘肽, 每日1.2 g, 静脉滴注, 以抗氧化及解毒。

2月20日, 转氨酶水平较前下降, 但胆红素下降不明显(见表1), 停用异甘草酸镁注射液, 更换为注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸, 每日1 g, 静脉滴注, 继续保肝治疗。

表1 患者肝功能指标变化

Tab. 1 Changes in the patient's liver function indexes

指标	2月15日	2月18日	2月20日	2月22日	2月24日	2月26日	3月1日
ALT(U/L)	2255	1962	1163	576	352	220	101
AST(U/L)	2169	1717	627	224	99	55	32
ALP(U/L)	137	168	139	154	134	116	97
GGT(U/L)	97	96	85	94	78	68	56
TbIL(μ mol/L)	141.6	166	144.2	66.7	49.0	40.9	34.2
DBIL(μ mol/L)	91.5	98.1	89.6	43.0	29.7	24.7	20.2
R值	41.1	29.2	20.9	9.4	6.6	4.7	2.6

2月22日, 转氨酶水平持续下降, 胆红素较前下降明显(见表1), 停用多烯磷脂酰胆碱注射液, 加用异甘草酸镁注射液, 每次40 mL, 每日1次。

2月24日, 患者行磁共振成像(MRI), 胰胆管成像未见异常, 腹部MRI显示胆汁淤积, 左肾错构瘤, 左肾小囊肿, 脾脏稍增大。

2月26日, 行肝脏穿刺活检术, 肝右叶组织形态学结合用药史和多次肝功能检查结果确诊为DILI。

经过保肝治疗后, 患者转氨酶和胆红素较前好转。于3月1日出院。

2 讨论

2.1 DILI 临床特征与预后分析

患者因肝损伤入院, 首先应排查相关可疑疾病, 如自身免疫性肝病、胆汁淤积性疾病、代谢和遗传性肝病、酒精性肝病、病毒性肝病、非酒精性脂肪性肝病、血流动力学等。入院后, 患者进行了肝功能检查, 根据结果可排除由代谢和遗传性肝病引起的肝损伤。患者发病前饮食、作息规律, 体质量指数(BMI)小, 身体消瘦, 无烟酒习惯, EB病毒、病毒性肝炎及巨细胞病毒标志物均为阴性, 自身抗体均为阴性, 可排除由酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、病毒性肝炎引起的肝损伤。患者

入院时血压、血流动力学均正常, 无与休克相关的高危因素或临床表现, 可排除血流动力学异常引起的肝损伤。故考虑为药物引起的肝损伤。

本例患者为中年女性, 入院时出现乏力、食欲减退、皮肤和巩膜呈中度黄染, 胆红素和转氨酶升高, 表明存在DILI的危险因素和临床表现。因此, 在使用已知可能导致肝损伤的药物时, 早期和动态监测肝功能尤为重要。该例患者具备DILI的危险因素, 并出现了相应的临床表现, 需密切关注和监测肝功能, 以便尽早识别和处理潜在的肝损伤。

综合患者的用药史及各种检查结果, 根据《中国药物性肝损诊治指南》推荐, 采用RUCAM因果关系评估量表^[3]进行评分, R 值 = (发病时 ALT 实测值 / ALT ULN) / (发病时 ALP 实测值 / ALP ULN)。其中, $R \geq 5$, 为肝细胞损伤型; $2 < R < 5$, 为混合损伤型; $R \leq 2$, 为胆汁淤积损伤型。结果RUCAM评分为6分(很可能), 严重程度为3级, R 值为29.2 > 5, 诊断为DILI, 肝细胞损伤型, 急性。DILI的临床分型中, 以肝细胞损伤最常见。多数DILI患者在停药后预后良好, 但 γ -谷氨酰转移酶(GGT)和国际标准化比值(INR)被认为是预后不良的独立预测因子^[4]。考虑该例患者出现的急性DILI可能与阿苯达唑有关, 患者及其家属积极配合治疗, 并保持良好的用药依从性。同时, 患者还接受了肝病病理活组织检查。综合考虑, 预计其预后将逐渐恢复到正常状态。

2.2 DILI 主要处理措施

一般治疗: 一旦确诊或怀疑发生DILI, 应及时停用诱发肝损伤的药物, 同时尽量避免再次使用同类药物; 观察患者病情, 权衡停药影响原发疾病的治疗和继续使用该药导致肝损伤加重的风险^[5]。考虑该例患者是阿苯达唑所致DILI, 即嘱停用阿苯达唑片, 如需再次进行驱虫治疗时应考虑利弊。

保肝药物: 临床使用的保肝药种类较多, 甘草酸制剂是当前肝病治疗领域中用于抗炎保肝治疗的一线药物, 在机体炎性、免疫反应较重时可优先考虑^[6]。异甘草酸镁注射液是一种肝细胞保护剂, 属第4代甘草酸制剂, 具有抗炎、抗氧化、稳定细胞膜、解毒等作用, 通过减轻细胞浸润和阻止肝细胞变形坏死, 能有效保护肝细胞免受损害, 还可抗肝纤维化、防止细胞凋亡及增加内源性类固醇产生等^[7]。还原性谷胱甘肽通过巯基与体内自由基结合, 增强肝脏的解毒功能, 常用于乙醇、药物及其化学物质引起的肝损伤。多烯磷脂酰胆碱是肝细胞膜保护药物, 出现肝脏炎性表现(ALT, AST, GGT水平异常)时可应用, 以改善肝功能指标^[8]。冷楠楠等^[9]的研究显示, 异甘草酸镁在降低ALT, AST水平方面优于还原性谷胱甘肽, 但在降低TbIL水平方面无显著差

异。任何药物对肝脏都可能存在潜在伤害,根据疾病活动度、病期及药物效能、价格合理选用,一般不应使用超过3种保肝药物。该例患者根据肝功能严重程度先后给予还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁、多烯磷脂酰胆碱保肝药物治疗,转氨酶水平逐渐改善,但胆红素下降不明显,且患者皮肤及巩膜中度黄染、腹部MRI提示胆汁淤积,故停用异甘草酸镁,调整为丁二磺酸腺苷蛋氨酸,胆红素及转氨酶逐渐降至正常范围。

2.3 阿苯达唑诱发 DILI 的机制

阿苯达唑代谢的相关酶:DILI的遗传易感性涉及药物代谢酶,药物的转运蛋白和人类白细胞抗原系统等基因多态性,可能是DILI的重要因素。细胞色素P450酶(CYP450)的遗传多态性,可能与某些药物的DILI风险增加相关^[3]。患者与直系亲属同时服用了阿苯达唑因“肝损伤查因”入院,与其他正常服用阿苯达唑驱虫的患者相比,考虑两者间可能存在家族遗传学,缺失阿苯达唑代谢的相关酶。阿苯达唑和芬苯达唑为广谱驱虫药,经代谢生成羟基和亚砷代谢物,CYP450在阿苯达唑和芬苯达唑的代谢中催化其分别生成羟基苯达唑和羟基芬苯达唑^[10]。CYP2J2和CYP2C19为主要催化酶,其中CYP2J2主要催化阿苯达唑生成羟基苯达唑;而CYP2C19和CYP2J2共同参与芬苯达唑的羟基化反应,生成羟基芬苯达唑;YP2J2主要在脑、心脏、肾脏等组织中表达,是一种次要的肝脏药物代谢酶。

CYP1A1和CYP1B1的抑制作用与DILI的关系:某些药物产生的反应性代谢物与CYP450的底物或抑制剂相关,SHIMIZU等^[11]通过使用重组酶和发光底物评估了来自美国食品和药物管理局(FDA)肝毒性知识库中的266种DILI阳性药物和92种DILI阴性药物对8种人类CYP450的抑制活性,结果表明,DILI药物对CYP1A1和CYP1B1的抑制程度显著高于非DILI药物($P < 0.05$)。由于CYP1A1和CYP1B1在肝脏药物代谢中的贡献可能较小,其可能存在以下3种关系:1)抑制在肝脏以外组织中表达的CYP1A1和/或CYP1B1可能间接导致肝毒性;2)与抑制本身相比,抑制CYP1A1或CYP1B1的药物的化学结构可能与肝毒性有关;3)CYP1A1或CYP1B1的抑制可能是抑制化合物其他生物作用的替代物。

CYPCYP1A1与芳烃受体(AHR)的关系:YOD等^[12]研究发现,阿苯达唑在大鼠和人类中强烈抑制CYP1A1,并增强了大鼠和人类细胞中6甲唑[3,2-b]咪唑(FICZ)依赖性AHR的激活,且阿苯达唑可能通过CYP1A1抑制介导的机制激活AHR,该药的DILI发生率相对较高。这些化合物的肝毒性作用可能部分解释为由CYP1A1抑制介导的AHR激活所致,而肝毒性的个体差异可能取决于内源性AHR配体水平的个体差

异。CYP1A1是一种能代谢外源有毒化合物的酶。在代谢过程中,CYP1A1产生高度亲电子的代谢中间产物,这些代谢产物可能与生物大分子发生共价结合,导致染色质形态和基因表达,蛋白质分子功能失常及氧化应激等改变。这些改变最终可能导致发生肿瘤^[13]。AHR是一种转录因子,能调节CYP1A1基因的表达,其与外源芳烃化合物结合后,形成AHR-芳烃复合物,进入细胞核并结合到CYP1A1基因的启动子区域,从而促使CYP1A1的转录和表达。因此,CYP1A1和AHR在外源化合物的代谢及其毒性作用中均有重要作用。CYP1A1的活性和AHR的调节可能导致DILI和肿瘤发生。阿苯达唑通过抑制CYP1A1和激活AHR,与肝毒性间存在一定的关联性。

3 合理用药建议

阿苯达唑可能通过抑制CYP1A1,CYP1B1,CYP2J2等酶的活性,或激活芳香烃受体对肝细胞产生毒性作用,从而导致肝损伤,该机制可能是导致患者及其直系亲属肝损伤的原因之一。为防止患者肝损伤加重,应避免选择由这些酶代谢的药物,故该例患者选择了多烯磷脂酰胆碱、异甘草酸镁、丁二磺酸腺苷蛋氨酸、还原性谷胱甘肽等药物进行治疗,可减少对肝脏的不良影响,并帮助恢复肝脏功能。临床应重视阿苯达唑引起的肝损伤,建议加强用药监测,积极识别潜在风险,促进临床合理、安全用药。

参考文献

- [1] 胡晓艳. 阿苯达唑致儿童黏液脓血便1例[J]. 儿科药学杂志, 2020,26(2):66.
- [2] 赵世丹,王慧,刘翠丽. 阿苯达唑不良反应的文献分析[J]. 中国药物警戒,2013,10(5):299-302.
- [3] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会,中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2023,31(4):355-384.
- [4] 杨雪,涂荣芳,杨晋辉. 498例药物性肝损伤患者的临床特点及其预后分析[J]. 中华肝脏病杂志,2022,30(7):735-740.
- [5] 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(11):810-820.
- [6] 沈丽霞,吴婧,王新敏,等. 某院2016年至2020年保肝药临床应用分析[J]. 中国药业,2023,32(4):19-22.
- [7] 周鹭,干小红,罗敏,等. 1例依诺肝素钠致肝损伤的药学监护实践[J]. 中国药业,2023,32(6):121-124.
- [8] 林佳媛,肖莺莺. 慢性乙型病毒性肝炎患者肝胆疾病辅助用药应用分析[J]. 中国药业,2024,33(3):34-38.
- [9] 冷楠楠,刘永军,邱玉,等. 5种保肝药物治疗药物性肝损伤的网状meta分析[J]. 中国医药科学,2022,12(8):42-47.
- [10] WU Z, LEE D, JOO J, et al. CYP2J2 and CYP2C19 are the major enzymes responsible for metabolism of albendazole and fenbendazole in human liver microsomes and recombinant P450