

中图分类号: R969.3; R972.6

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)22-0121-06

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.22.027



拉贝洛尔致慢性高血压并妊娠患者药物性肝损伤药学监护实践*

曹建英^{1,2}, 谭斌¹, 张安超¹, 曾建平³, 曲秀君^{1Δ}

(1. 山东省潍坊市妇幼保健院, 山东 潍坊 261071; 2. 山东第二医科大学药学院, 山东 潍坊 261053;
3. 山东省潍坊市市场监管发展服务中心, 山东 潍坊 261044)

摘要:目的 探讨拉贝洛尔致慢性高血压并妊娠患者药物性肝损伤(DILI)的药学监护策略。方法 回顾医院收治的 1 例拉贝洛尔致慢性高血压并妊娠(孕 38⁺6 周)患者 DILI 的诊疗经过。患者因肝功能指标明显异常、胎心监护异常、慢性高血压收入院。入院当日, 临床医师经验性予盐酸拉贝洛尔片[50 mg, 每日 3 次(tid)]降压治疗, 并结合孕周予缩宫素注射液促进子宫收缩。入院第 3 日, 血压仍异常, 调整盐酸拉贝洛尔片剂量(100 mg, tid), 肝功能指标严重异常, 临床药师根据肝损伤发展过程, 考虑为拉贝洛尔所致 DILI, 建议停用拉贝洛尔, 换用硝苯地平片, 并协助医师制订该患者保肝治疗方案。结果 医师采纳临床药师建议, 并于入院第 3 日顺产分娩, 入院第 4 日患者肝功能指标逐渐好转。结合 Naranjo's 量表评估结果(11 分)及国家药品不良反应监测中心关联性评价标准评价拉贝洛尔与该药品不良反应(ADR)的相关性为“肯定有关”。停用拉贝洛尔后, 肝功能指标逐渐恢复正常, 5 d 后好转出院。结论 临床药师积极参与患者的药学监护, 可有效控制慢性高血压并妊娠患者的病情, 避免拉贝洛尔所致 DILI, 同时, 该 ADR 属药品说明书未收录的新的严重 ADR, 应加强安全性监测及风险识别防控, 并完善药品说明书, 促进安全、合理用药。

关键词:拉贝洛尔; 药物性肝损伤; 药品不良反应; 安全用药; 药学监护

Pharmaceutical Care Practice for Drug - Induced Liver Injury Caused by Labetalol for A Patient with Chronic Hypertension in Pregnancy

CAO Jianying^{1,2}, TAN Bin¹, ZHANG Anchao¹, ZENG Jianping³, QU Xiujun¹

(1. Weifang Maternity and Child Health Hospital, Weifang, Shandong, China 261071; 2. School of Pharmacy, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong, China 261053; 3. Weifang Market Regulation and Development Service Center, Weifang, Shandong, China 261044)

Abstract: Objective To investigate the pharmaceutical care strategy for drug - induced liver injury (DILI) caused by labetalol for patients with chronic hypertension combined with pregnancy. **Methods** A retrospective analysis was conducted to the diagnosis and treatment process of one case of DILI caused by labetalol for a patient with chronic hypertension combined with pregnancy (38⁺6 weeks of gestation) admitted to the hospital. The patient was admitted the hospital due to significantly abnormal liver function indicators, abnormal fetal heart monitoring, and chronic hypertension. On the day of admission, the clinician empirically administered Labetalol Hydrochloride Tablets [50 mg, three times a day (tid)] for antihypertensive treatment, and oxytocin injection was administered to promote uterine contractions according to the gestational week. On the 3rd day after admission, the patient's blood pressure was still abnormal, and the dosage of Labetalol Hydrochloride Tablets was adjusted to 100 mg, tid; as liver function indicators were severely abnormal, according to the development process of liver injury, the clinical pharmacists considered it as DILI caused by labetalol, then suggested discontinuing labetalol and replacing it with Nifedipine Tablets, and assisted the physician in formulating a liver - protecting treatment plan for the patient. **Results** The clinicians adopted the clinical pharmacists' suggestions, and the patient underwent vaginal delivery on the 3rd day after admission. On the 4th day after admission, the patient's liver function indicators gradually improved. Combined with the results of the Naranjo's adverse drug reaction probability scale (11 points) and the relevance evaluation criteria of the National Center for Adverse Drug Reaction Monitoring, the correlation between labetalol and this adverse

*基金项目: 山东省药品临床综合评价项目[2022YZ028]; 山东省潍坊市卫生健康委员会中医药科研项目[WFZY2025-3-009]。

第一作者: 曹建英, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为临床药学及药品不良反应监测, (电子信箱)byh93@163.com。

Δ通信作者: 曲秀君, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)quxiujun@163.com。

[11] 房靖祥, 吴瑞强, 刘云. 966 例新的和严重药品不良反应回顾性分析[J]. 中国药业, 2024, 33(7): 25-27.
[12] 刘异, 谌阳婧, 裴琳, 等. 药品不良反应相关医疗损害的处方审核策略及案例分析[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 45(16): 1897-1902.
[13] 李佳, 陈孝. 重视抗菌药物不良反应相关危险因素的研究[J]. 药物不良反应杂志, 2024, 26(6): 326-330.
[14] 李帆, 邢海燕, 王浩, 等. 某院 2021 年度抗菌药物药品不良反应报告分析[J]. 中国药业, 2022, 31(24): 118-121.
[15] 陈韵岱, 陈纪言, 傅国胜, 等. 碘对比剂血管造影应用相关不良反应中国专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(6): 341-348.

(收稿日期: 2025-04-07; 修回日期: 2025-09-13)

drug reaction (ADR) was evaluated as "definitely related". After discontinuing labetalol, the patient's liver function indicators gradually returned to normal, and the patient was discharged after 5 d of improvement. **Conclusion** Active participation of clinical pharmacists in pharmaceutical care can effectively control the condition of patients with chronic hypertension combined with pregnancy and avoid DILI caused by labetalol. Meanwhile, this ADR is a new and serious ADR not listed in the drug label; therefore, it is necessary to strengthen safety monitoring, risk identification and prevention, and the drug label should be updated to promote safe and rational drug use.

Key words: labetalol; drug - induced liver injury; adverse drug reaction; safe drug use; pharmaceutical care

拉贝洛尔适用于各种类型高血压,为妊娠期高血压一线治疗用药,可用于备孕期及妊娠期各个阶段,治疗与所有妊娠期高血压疾病相关的重度和非重度血压升高^[1],安全性良好^[2]。其药品说明书中明确标注的药品不良反应(ADR)包括头晕、胃肠功能障碍(恶心、消化不良等)、乏力、胸闷等,少数患者可发生体位性低血压。我国现行拉贝洛尔药品说明书中均无引起肝损伤的记载,但美国食品和药物管理局(FDA)批准的药品说明书则收录了肝损伤 ADR,包括肝坏死、肝炎、肝功能升高。国外文献^[3-14]报道拉贝洛尔可致肝毒性,引起转氨酶异常升高甚至肝衰竭。国内文献^[15]从拉贝洛尔不良事件信号中挖掘出肝损害、急性肾损伤、血压过低等使用拉贝洛尔常见的不良事件,另有拉贝洛尔致新生儿心力衰竭^[16]、妊娠期高血压伴银屑病病患者皮疹加重^[17]的案例,但尚未见肝损伤案例报道。鉴于此,本研究中报道了1例拉贝洛尔治疗慢性高血压并妊娠患者致药物性肝损伤(DILI) ADR,旨在为临床识别和防控该药相关肝损伤风险提供参考。现报道如下。

1 病例资料

患者,女,25岁,身高163 cm,体质量73 kg,因“停经38⁺6周,胎心监护异常半天”2023年11月28日于山东省潍坊市妇幼保健院住院治疗。患者曾于2019年因“宫外孕行开腹右侧输卵管切除术”并输血。既往有高血压病史2年,血压(BP)最高162/94 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),间断服用硝苯地平缓释片降压。因妊娠期血压偏高,医嘱口服阿司匹林[100 mg,每日1次(qd)]、盐酸拉贝洛尔片(江苏迪赛诺制药有限公司,国药准字H32026120,规格为每片50 mg)50 mg,每日3次(tid)。患者因担心服用药物会对胎儿产生不良影响,未遵医嘱服用阿司匹林,仅在自测血压高时服用盐酸拉贝洛尔片降压,妊娠期血压控制在142/85 mmHg左右。该患者平素月经规律,5~6/30 d,量中,无痛经。末次月经时间2023年3月4日,核对孕周相符,预产期为2023年12月11日。2023年11月28日患者因门诊胎心监护无应激试验2次均示无反应型,入院治疗。

该患者神志清,精神好,睡眠、饮食如常,大小便正常。无下腹痛,无阴道流血,无阴道流水,无头痛、头晕、

眼花等不适,自觉胎动可。体格检查示,体温(T)36.9℃,呼吸频率(RR)17次/分,心率(HR)109次/min, BP 147/78 mmHg,一般情况好,心肺听诊未闻及病理性异常。急性病毒性肝炎血清学检查、EB病毒和巨细胞病毒等引起肝损伤的感染性病原血清学检查均为阴性。

入院诊断:胎心监护异常;慢性高血压(2级,中危);38⁺6周妊娠,G₂P₀A₀L₀,头位;异位妊娠手术史;肝功能异常。

2 治疗经过

患者入院时肝功能指标均异常,其中天门冬氨酸氨基转移酶(AST)108 IU/L、丙氨酸氨基转移酶(ALT)67 IU/L、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)93 IU/L。追溯患者妊娠期在医院孕检肝功能情况,8月10日肝功能正常(AST 40 IU/L、ALT 40 IU/L、GGT 25 IU/L)。11月9日因血压141/88 mmHg,嘱盐酸拉贝洛尔片50mg tid口服,之后遵医嘱规律服用。11月21日复查肝功能出现异常(AST 94 IU/L、ALT 43 IU/L、GGT 90 IU/L)。11月28日入院检测肝功指标进一步升高(见表1)。11月30日08:00患者血压150/89 mmHg,嘱拉贝洛尔片调整为100 mg tid。当日16:30顺产分娩一男婴,18:10复查患者肝功指标继续升高(见表1)。12月1日15:09肝功能AST报危急值(见表1)。另外,患者入院后合并用药(见表2)如下:11月29日10:50至11月30日17:40予(缩宫素注射液5 U + NS 500 mL)5次,促宫缩治疗;因产时会阴Ⅱ度裂伤,于11月30日18:20予(头孢唑林2.0 g + NS 100 mL)静滴1次,预防感染。

临床药师根据肝损伤发展过程,经与患者自身疾病因素相鉴别,考虑为ADR所致肝损伤,遂与临床医师沟通,建议停用盐酸拉贝洛尔片,换用硝苯地平片口服继续控制血压并行保肝治疗,医师采纳上述建议。于12月1日16:50给予复方甘草酸苷注射液及注射用谷胱甘肽保肝。12月2日复查肝功能异常(AST再次报危急值)。但12月3日和12月6日肝功能指标呈下降趋势,肝功能逐渐好转。患者产后恢复可,无不适,于12月6日17:00出院,嘱院外序贯服用双环醇片、复方甘草酸苷胶囊保肝,继续服硝苯地平片降压。

12 月 12 日患者因产褥期“会阴裂伤感染”再次入院,伤口及阴道分泌物检测示“无乳链球菌(+)”,血细胞分析示,白细胞计数 $15.68 \times 10^9 / L \uparrow$,中性粒细胞百分比 $85.35\% \uparrow$,C反应蛋白 $97 \text{ mg/L} \uparrow$,降钙素原 $0.29 \text{ ng/mL} \uparrow$,感染指标偏高,肝肾功能等生化指标正常[AST 48.00 IU/L , ALT 61.00 IU/L , GGT 56.00 IU/L , ALP 93.00 IU/L , 尿素氮(BUN) 3.62 mmol/L ,肌酐(CREA) $48.00 \mu\text{mol/L}$,尿酸(URIC) $297.00 \mu\text{mol/L}$,总胆红素(TBiL) $20.10 \mu\text{mol/L}$,直接胆红素(DBiL) $2.40 \mu\text{mol/L}$,TBA $6.10 \mu\text{mol/L}$],临床药师建议停用保肝药物,医师采纳。患者因青霉素皮试(+),临床药师建议谨慎给予无乳链球菌敏感药物注射用头孢唑林钠 2 g , 8 h 1次($q \ 8 \text{ h}$)静脉滴注,密切监测生化及感染指标变化,临床医师采纳。之后连续治疗 5 d ,期间肝肾功能指标检测无异常。复查分泌物“无乳链球菌(-)”,会阴裂伤愈合情况尚可,准予出院,嘱院外继续用莫匹罗星软膏局部抗感染治疗。

患者拉贝洛尔Naranjo's量表评估结果见表1。第1次住院期间肝肾功能指标见表1[新R值(NR)=(ALT_{实测值}或AST_{实测值}/ALT_{正常上限值}或AST_{正常上限值})/(ALP_{实测值}/ALP_{正常上限值}),以ALT_{实测值}或AST_{实测值}中的高值计算^[18]]。患者两次住院期间主要用药情况见表2(iv为静脉注射,po为口服;st为立即,bid为每日2次)。

表1 患者第1次住院期间肝肾功能指标变化情况

Tab. 1 Changes of liver and kidney function indicators during the patient's first hospitalization							
指标	参考值	监测时间					
		11-28	11-30	12-01	12-02	12-03	12-06
AST(IU/L)	10~50	108	227	826	566	288	151
ALT(IU/L)	0~64	67	107	236	241	183	98
GGT(IU/L)	3~64	93	75	87	100	110	43
ALP(IU/L)	45~132	162	115	121	116	110	103
TBiL($\mu\text{mol/L}$)	3.0~24	8.3	8.2	8.6	7.5	7.0	7.1
DBiL($\mu\text{mol/L}$)	0~6	1.99	3.35	2.51	3.24	2.26	2.35
NR值		1.76	5.21	18.02	12.88	5.47	3.87

3 关联性评价

DILI 的临床表型复杂,其中肝细胞损伤型占 $42\% \sim 59\%$,用药后出现 ALT 或 AST 显著升高,类似急性肝炎发作,为 DILI 最常见的临床表型^[16],属严重的 ADR,可致急性肝衰竭甚至死亡^[19]。DILI 为排他性诊断,应排除其他致肝损因素,并确认诱发药物与高转氨酶之间的时间关系^[20]。本研究中患者入院时,病原血清学检查为阴性可排除引起肝损伤的病原因素。另外,患者有高血压病史,考虑高血压子痫前期可伴肝脏受累所致肝酶升高,应与子痫前期所致肝损伤相鉴别。根据诊断结果动态监测血压变化,以降血压治疗为主,妊娠期

表2 患者两次住院期间用药情况

Tab. 2 Drug use of the patient during two times of hospitalizations

用药目的	药物名称	用法用量	药物治疗起止时间
引产及控制产后 宫出血	缩宫素注射液	5 U, iv, qd	11 - 29 — 11 - 30
		(0.02 ~ 0.04 U / min)	
抗感染	注射用头孢唑林钠	2.0 g, iv, st	11 - 30
		2.0 g, iv, q8h	12 - 12 — 12 - 16
降血压	盐酸拉贝洛尔片	50 mg, tid, po	11 - 28 — 11 - 29
		100 mg, tid, po	11 - 30 — 12 - 01
	硝苯地平片	10 mg, tid, po	12 - 01 — 12 - 06
			12 - 12 — 12 - 16
保肝	复方甘草酸苷注射液	60 mg, iv, qd	12 - 01 — 12 - 06
	注射用谷胱甘肽	1.8 g, iv, qd	12 - 01 — 12 - 06

无蛋白尿,血压无异常升高,无血小板计数降低、无病理性水肿、无低蛋白血症或胎儿生长受限,可排除慢性高血压伴子痫前期。患者在肝功能原有受损(排除疾病本身因素,考虑可能与前期间断使用拉贝洛尔有关)的情况下,继续应用拉贝洛尔,并较之前用量增加(由每次 50 mg 偶尔服用,调整为每次 50 mg , bid,进而每次 100 mg , tid),之后出现急性肝功能严重受损。停用拉贝洛尔,改为硝苯地平,给予复方甘草酸苷注射液、注射用谷胱甘肽等保肝治疗,肝功能逐渐好转至正常。之后继续服用硝苯地平降压治疗,患者肝功能未再出现异常。根据国际医学组织理事会^[21]对DILI的判断标准,患者12月1日肝酶异常达峰值(NR=18.02),分级为重度肝损伤,分型为急性DILI中的肝细胞损伤型(NR ≥ 5)。由此可见,拉贝洛尔与该例患者肝细胞损伤型DILI的发生有密切时间关联。

考虑该患者DILI可能为拉贝洛尔所致,临床药师对患者住院期间所用药物进行了核查分析。患者为顺产分娩,围产期给予缩宫素注射液促进子宫收缩;因产时会阴Ⅱ度裂伤,静脉滴注头孢唑林钠1次以预防感染。参照国内及FDA说明书,缩宫素注射液无引起肝损伤的ADR记载。注射用头孢唑林钠说明书【不良反应】项下有“可见血清转氨酶(ALT、AST)和ALP水平的瞬时升高”记载。患者为常规剂量、单次用药,且头孢唑林在体内不代谢,原形药通过肾小球滤过,部分通过肾小管分泌自尿中排出,属于肝功能损伤可按原剂量使用的药物。另外,患者在第1次出院6d后,因会阴裂伤感染二次入院,再次应用头孢唑林钠,转氨酶指标无异常变化。因此可排除缩宫素注射液、注射用头孢唑林钠导致患者肝损伤的可能,考虑拉贝洛尔是诱发该患者血清转氨酶异常升高和DILI的主要原因。

查阅拉贝洛尔FDA药品说明书,【不良反应】项下涉及肝坏死、肝炎、胆汁淤积性黄疸、肝功能异常升高。

国内说明书【不良反应】项下未提及肝脏及胆道系统相关不良反应。1990年CLARK等^[3]对11篇关于拉贝洛尔引起肝损伤的报告进行了回顾分析,进而促使FDA对拉贝洛尔的处方信息进行了修订,典型案例如DOUGLAS等^[4]报告拉贝洛尔致肝衰竭死亡1例。一项多中心开放性试验表明^[5],拉贝洛尔可引起可逆性、无症状的转氨酶升高。STUMPF等^[6]和STRONKHORST^[7]等也报道了服用拉贝洛尔继发肝毒性的案例。MARINELLA^[8]报告1例50岁男性慢性乙型肝炎患者,服用拉贝洛尔治疗高血压后出现无症状、可逆的转氨酶升高。LONG等^[9]报告了1例51岁女性患者因服用拉贝洛尔降压诱发急性肝炎,最终需要肝脏移植。GRASSIN DELYLE等^[10]首次报告了1例44岁女性患者因服用拉贝洛尔诱发急性毒性致命事件,且发现拉贝洛尔在肝脏中分布浓度更高。CASTIELLA等^[11]报告了1例41岁妊娠并慢性高血压患者因服用拉贝洛尔致肝细胞损伤型肝炎,停药约2周后转氨酶恢复正常。FIROZ等^[12]报告了1例妊娠期甲基多巴和拉贝洛尔联用出现暴发性肝衰竭的病例。2020年WHELAN等^[13]报告了1例39岁孕27⁺2周的女性因慢性高血压服用拉贝洛尔致转氨酶升高,停药9周后肝酶改善接近正常水平。2024年LEE等^[14]报告了首例妊娠期患者因服用拉贝洛尔引发慢性DILI的病例。上述文献资料表明,本研究中拉贝洛尔所致肝损伤ADR,属先前有结论性报告的情况。

根据国家药品不良反应关联性评价标准,结合Naranjo's量表(见表3)进行关联性评估,拉贝洛尔与该ADR的关联性评价结果为“肯定有关”。

4 讨论

4.1 发生机制

研究发现^[22],拉贝洛尔与轻中度血清转氨酶水平

表3 拉贝洛尔Naranjo's药品不良反应评估量表结果

Tab.3 Results of Naranjo's adverse drug reaction probability scale of labetalol

相关问题	问题分值			得分及理由
	是	否	未知	
1. 该ADR先前是否有结论性报告?	+1	0	0	1:药品说明书明确指出
2. 该ADR是否在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	2:给药后出现
3. 该ADR是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	1:停药后缓解
4. 该ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	2:是
5. 是否存在其他原因能单独引起该ADR?	-1	+2	0	2:否
6. 该ADR是否在其他应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0:未使用
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0:未检测
8. 该ADR是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	1:剂量增加后加重
9. 患者是否暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	1:服用同种药物出现过肝损伤
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	1:肝功能检测

升高有关,是导致肝损伤风险最高的 β -受体阻滞剂。拉贝洛尔所致肝损伤的模式通常是肝细胞型,具有类似急性肝炎起病及相应的病程,免疫过敏特征和自身抗体形成不常见。大多数情况下停用拉贝洛尔后迅速恢复,但仍有拉贝洛尔使用相关的急性肝衰竭甚至死亡或需要紧急肝移植者,尤其在停药延迟的情况下,肝损伤通常在拉贝洛尔治疗4~16周后出现。此外,拉贝洛尔所致DILI较少发生,与剂量关系不一致,仅影响易感个体,且停用拉贝洛尔后转氨酶显著下降^[23]。目前拉贝洛尔所致DILI发生机制尚不完全清楚,主要包括以下几个方面的原因。

药品因素:拉贝洛尔具有脂溶性,口服吸收完全,长期用药生物利用度可增加至70%。拉贝洛尔主要在肝脏中被清除,在极少数情况下可导致严重的肝毒性、肝细胞损伤、肝细胞坏死、肝功能衰竭和死亡^[24]。YANG等^[24]的研究表明,巯基转移酶介导的拉贝洛尔代谢激活与拉贝洛尔诱导的肝毒性有关,证明该肝毒性具有代谢的特殊倾向。

个体差异:拉贝洛尔肝毒性发生机制常归因于几种细胞内途径,其中线粒体细胞色素p450酶途径较典型。同工酶差异或该酶基因突变的患者属于易感个体,可能更易受到肝毒性作用的影响;其他机制可能包括自身免疫和炎性反应^[3,9,25]。另外,药物基因组学研究表明,肝脏CYP的2种基因多态性显著降低了拉贝洛尔的肝代谢,其中CYP2C19*2基因第5外显子c. 19154 G>A和CYP2C19*3基因第2外显子c. 17948 G>A剪接位点异常,导致了终止密码子提前出现。存在上述2种基因多态性的人群,在疗效和肝毒性等不良反应方面可能优于其他人群^[26]。拉贝洛尔所致肝损伤女性患者占比较高,原因可能为拉贝洛尔经肝内代谢,而女性肝微粒体酶活性低于男性,易造成药物的蓄积,进而诱发DILI。拉贝洛尔肝毒性又以妊娠期女性多见^[15],可能与妊娠期高血压患者以拉贝洛尔作为一线降压药,而在其他高血压人群中降压药的品种选择更多,较少使用拉贝洛尔有关。

用药剂量:拉贝洛尔说明书标明口服每次100 mg,每日2~3次,2~3 d后根据需要加量,饭后服。常用维持量为200~400 mg,每日2次。极量为每日2 400 mg。可见,拉贝洛尔具体剂量取决于患者的病情、年龄、体质质量,强调个体化用药。以上案例及文献中,除1例^[10]未提供确切剂量外,其他患者用药指征及用法用量均符合药品说明书要求,但本研究中患者DILI的发生与拉贝洛尔的用量呈正相关,与文献^[25]存在差异。表明,肝损伤与拉贝洛尔的剂量相关性尚需进一步探讨。

4.2 ADR防范建议

妊娠期DILI的临床辨证:拉贝洛尔所致DILI是妊

妊娠期肝脏疾病的罕见病因,可导致转氨酶异常升高、慢性 DILI 甚至肝衰竭等。对肝酶升高的妊娠期患者,妊娠期肝损伤的鉴别诊断应纳入 DILI,将肝损伤与潜在的 DILI 关联。妊娠期转氨酶升高通常是严重的先兆子痫、HELLP 综合征(溶血、肝酶升高和血小板减少)或急性妊娠脂肪肝的征兆,上述疾病可导致严重母婴不良预后。为尽可能改善母婴结局,医师常采取提前终止妊娠的干预措施,如人工流产、剖宫产等。因此,临床应注意 DILI 与其他疾病所致肝酶升高的识别与区分,以免造成医源性干预的流产或早产,给孕产妇及胎儿带来不良影响。在临床实践中,可结合患者病史、临床表现、是否存在胎儿生长受限,以及病原学、血细胞分析、生化等相关指标特征,综合判断是自身疾病原因还是药物原因引起的肝损伤。如诊断为 DILI,则停用拉贝洛尔,换用硝苯地平继续降压治疗。若诊断为严重的先兆子痫、HELLP 综合征或急性妊娠脂肪肝,则具备提前终止妊娠的指征。

使用拉贝洛尔前严格评估,避免使用或联用肝毒性药物:建议所有慢性高血压患者在孕前或首次产前检查时进行基线肝脏评估,包括全血细胞计数和生化监测;妊娠期高血压患者在开始使用拉贝洛尔前评估其基线转氨酶水平;必要时行拉贝洛尔代谢酶基因检测,精准用药,以降低用药风险。本研究中患者在肝功能受损(可能与前期间断使用拉贝洛尔有关)的情况下,继续应用拉贝洛尔,并较之前用量逐渐增加,之后出现肝功能受损加重。因此已有肝功能受损患者应避免使用拉贝洛尔,如确需降压治疗,妊娠期患者可选用硝苯地平;对于需要降压的非妊娠期原发性肝病患者,应考虑使用无肝毒性的降压药,如培哚普利、奥美沙坦。FIROZ 等^[12]报道患者从孕 12 周开始服用甲基多巴和拉贝洛尔,孕 20 周时出现黄疸、肝功能异常,最终发展为暴发性肝衰竭。分析原因,两药均与肝毒性包括肝衰竭有关,联用加重了肝损伤的程度,故拉贝洛尔应避免与具有肝毒性的药物联用。

用药期间注意定期复查肝功能:使用拉贝洛尔前应检测肝酶水平,用药期间每月复查 1 次。患者出现肝损伤且无法用所患疾病解释时,应考虑拉贝洛尔等药物因素。出现肝损伤后,尽早停用可疑药物,充分权衡停药和继续使用导致的肝损伤风险,并根据肝损伤类型及时采用保肝药进行治疗,以防病情进一步加重。应注意异甘草酸镁是目前唯一具有急性 DILI 适应证的药物^[18]。异甘草酸镁及双环醇可有效促进急性 DILI 患者 ALT 和 AST 复常及肝损伤恢复^[27-28]。因此,推荐异甘草酸镁或双环醇用于急性 DILI 的治疗。

4.3 小结

拉贝洛尔引起 DILI 的概率虽小,但应重点关注其

用药风险,尤其是妊娠女性等特殊用药群体。本研究中患者服用拉贝洛尔后出现肝损伤,在增加剂量的情况下,肝损伤加重,出现急性 DILI。临床药师查阅相关文献,结合 Naranjo's 量表分析判断为拉贝洛尔所致 DILI,相关性为“肯定相关”,该 ADR 属药品说明书未收录的新的严重不良反应,应引起临床医师和药师的重视。使用拉贝洛尔过程中应密切监测和识别不良反应,同时应关注联合用药情况。一旦发生 DILI,应立即停药,迅速评估并对症处理,及时查找原因,避免诊断延迟或误诊,降低用药风险,保障患者的用药安全。

参考文献

- [1] MAGEE LA, NAMOUZ - HADDAD S, CAO V, et al. Labetalol for hypertension in pregnancy[J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14 (3):453 - 461.
- [2] Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222[J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(6):e237 - e260.
- [3] CLARK JA, ZIMMERMAN HJ, TANNER LA. Labetalol hepatotoxicity[J]. Ann Intern Med, 1990, 113:210 - 213.
- [4] DOUGLAS DD, YANG RD, JENSEN P, et al. Fatal labetalol - induced hepatic injury[J]. Am J Med, 1989, 87(2):235 - 236.
- [5] Labetalol hepatotoxicity[J]. Ann Intern Med, 1991, 14(4):341.
- [6] STUMPF JL. Fatal hepatotoxicity induced by hydralazine or labetalol[J]. Pharmacotherapy, 1991, 11:415 - 418.
- [7] STRONKHORST A, BOSMA A, VAN LEEUWEN DJ. A case of labetalol - induced hepatitis[J]. Neth J Med, 1992, 40: 200 - 202.
- [8] MARINELLA MA. Labetalol - induced hepatitis in a patient with chronic hepatitis B infection[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2002, 4(2):120 - 121.
- [9] LONG RC, WOFFORD MR, HARKINS KG. Hepatocellular necrosis associated with labetalol[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2007, 9(4):287 - 290.
- [10] GRASSIN DELYLE S, DUVERNEUIL - MAYER C, ABE E, et al. Fatal intoxication with labetalol (Trandate)[J]. Forensic Sci Int, 2008, 178 (2 - 3):e19 - e21.
- [11] CASTIELLA A, IGLESIAS U, ZAPATA E, et al. Toxic hepatocellular hepatitis due to labetalol[J]. Gastroenterol Hepatol, 2015, 38 (5):326 - 327.
- [12] FIROZ T, WEBBER D, ROWE H. Drug - induced fulminant hepatic failure in pregnancy[J]. Obstet Med, 2015, 8 (4): 190 - 192.
- [13] WHELAN A, IZEWSKI J, BERKELHAMMER C, et al. Labetalol - Induced Hepatotoxicity During Pregnancy: A Case Report[J]. AJP Rep, 2020, 10 (3):e210 - e212.
- [14] LEE B, XIONG S, WESTEN EA, et al. Chronic Drug - Induced Liver Injury from Labetalolduring the Postpartum Period: A Case Report[J]. AJP Rep, 2024, 14 (1):e43 - e47.
- [15] 张 晴, 苏长海, 朱 磊, 等. 基于 FAERS 数据库拉贝洛尔不良事件信号挖掘[J]. 中国药物应用与监测, 2023, 20(6):