

帕利哌酮致肝移植患者急性药物性肝损伤 1例分析

张蔚鹏^{1,2}, 胡萨萨¹

1. 西安交通大学第一附属医院药学部 (西安 710061)

2. 西安市第八医院药剂科 (西安 710061)

【摘要】 临床药师参与 1 例帕利哌酮导致肝移植患者急性药物性肝损伤 (ALT 1 733 U·L⁻¹, AST 940 U·L⁻¹, AKP 703 U·L⁻¹) 的护肝治疗过程, 通过用药分析, 并结合 RUCAM 量表评估, 判断可能由于帕利哌酮与氟康唑发生药物相互作用导致其血药浓度过高, 继发了急性药物性肝损伤。药师查阅文献资料并结合患者实验室检查特点, 对帕利哌酮引起肝损伤的可能机制进行分析, 建议停药并给予护肝治疗, 最终患者肝功能明显好转。临床药师结合帕利哌酮药动学相关知识和血药浓度监测结果, 为临床提供个体化给药建议, 充分体现了临床药师的价值。本病例可为帕利哌酮所致药物性肝损伤的判断提供一定的参考依据。

【关键词】 帕利哌酮; 肝移植; 肝损伤; 药品不良反应

Case study of a severe drug-induced liver injury caused by paliperidone in a patient after liver transplantation

Wei-Peng ZHANG^{1,2}, Sa-Sa HU¹

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

2. Department of Pharmacy, The Xi'an Eighth Hospital, Xi'an 710061, China

Corresponding author: Sa-Sa HU, Email: howtofly_00@163.com

【Abstract】 Clinical pharmacists participated in the liver protection treatment in a patient after liver transplantation with severe liver injury (ALT 1 733 U·L⁻¹, AST 940 U·L⁻¹, AKP 703 U·L⁻¹). By medication analysis and used the RUCAM scale, pharmacist evaluate acute drug-related liver injury that may be due to high blood levels of paliperidone that caused by the drug interaction of paliperidone and fluconazole. By reviewing the literature and analyzing the possible mechanisms of paliperidone-induced liver injury combined with the characteristics of patient's laboratory examination, it was suggested that this drug should be stopped in time and liver protection treatment should be carried out. Finally, the patient's liver injury was significantly improved. In this case, the clinical pharmacist combined pharmaceutical knowledge and blood concentration monitoring results to give effective pharmaceutical therapy for the clinic, which fully reflects the value of the clinical pharmacists. This case can provide a certain reference for the severe liver injury caused by paliperidone.

【Keywords】 Paliperidone; Liver transplantation; Liver injury; Adverse drug reactions

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202310012

通信作者: 胡萨萨, 副主任药师, Email: howtofly_00@163.com

精神分裂症属于一种严重的精神障碍类疾病，临床表现主要包括阳性症状（幻觉、妄想、谵忘等）、阴性症状（情感淡漠、兴趣缺失等）、认知功能和社会功能障碍^[1]，在重症监护室的患者发生情况并不多见。帕利哌酮属于苯异噁唑类抗精神病药物，是利培酮经细胞色素 P450 (CYP) 同工酶代谢后的活性产物，有研究^[2]证实其可经 CYP3A4 或 CYP2D6 代谢且为外排转运体 P 糖蛋白的底物。帕利哌酮在中枢神经系统中的不良反应较为常见，但引起急性肝损伤在国内外鲜有报道，临床治疗经验也较少。本文报道临床药师参与 1 例帕利哌酮血药浓度过高引起急性药物性肝损伤病例的分析和救治过程，提示临床应用该药时予以重视，并为临床合理用药提供参考。

1 病例资料

患者，男，42 岁因“皮肤巩膜黄染 2 年余”之主诉于 2022 年 11 月 5 日入西安交通大学第一附属医院肝胆外科就诊。2 年前患者无明显诱因出现脸部皮肤黄染，于当地医院查乙肝表面抗原阳性，血红蛋白 $30\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，影像学提示肝硬化。同年饱食后出现黑便，胃镜提示食管胃底静脉曲张破裂出血。行经颈静脉肝内门静脉内支架分流术 (TIPS) 治疗，术后长期口服富马酸丙酚替诺福韦抗病毒治疗，病情基本稳定。4 个月前患者无明显诱因出现眼黄、尿黄，伴腹胀、双下肢水肿，外院检查示凝血酶原活动度 (PTA) 88.8%，总胆红素 (TBil) $301\text{ }\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，直接胆红素 $159\text{ }\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；CT 示肝硬化、脾大、腹水。诊断为“慢加急性肝衰竭、乙肝肝硬化失代偿期、自发性细菌性腹膜炎”，予口服富马酸丙酚替诺

福韦抗病毒、熊去氧胆酸保肝、呋塞米、螺内酯利尿治疗。现为求进一步诊治来院就诊。入院诊断：肝炎后肝硬化、高胆红素血症、肝功能异常、门静脉高压、慢性乙型病毒性肝炎血小板减少、低蛋白血症、电解质紊乱、TIPS 术后。

入院后积极完善各项相关检查。于 11 月 15 日行“经典原位肝移植术”，患者 15 日完成肝移植术后第 1 天，监测肝功能与凝血功能指标，结果见图 1 和图 2。患者术后发生早期移植肝功能不全，表现为 TBil 明显升高， $\text{AST} > 2000\text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ；凝血酶原时间 (PT) 延长，缺血再灌注损伤严重。术后转入外科重症监护病房 (ICU)，立即给予血浆、白蛋白、人凝血酶原复合物及纤维蛋白原输注，促进移植肝功能恢复，暂不启动免疫抑制剂治疗。术后患者高热，白细胞计数及降钙素原明显升高，存在脓毒性休克表现，留取相关培养，同时根据宿主因素和医院流行病学特征，经验性给予万古霉素 $1\text{ g}, \text{q}12\text{h}$ ，美罗培南 $1\text{ g}, \text{q}8\text{h}$ 及氟康唑氯化钠注射液 $0.4\text{ g}, \text{qd}$ 等抗感染治疗。患者白细胞计数、降钙素原等炎性指标持续下降。于 11 月 21 日降阶梯为哌拉西林他唑巴坦 $4.5\text{ g}, \text{q}8\text{h}$ 联合氟康唑氯化钠注射液 $0.4\text{ g}, \text{qd}$ 。

11 月 23 日，患者凝血功能较前明显改善，TBil 水平较 11 月 15 日已有明显降低，移植肝功能逐渐恢复，加用免疫抑制剂他克莫司。同时，患者体温峰值持续下降，但依然有间断发热表现。腹腔引流液宏基因组二代测序 (mNGS) 结果连续 2 次回报为巨细胞病毒 (CMV) 感染，加用更昔洛韦抗病毒治疗。用药方案调整为：他克莫司 0.5 mg ，鼻饲， bid + 更昔洛韦 $750\text{ mg}, \text{qd}$ + 哌拉西林他唑巴坦 $4.5\text{ g}, \text{q}8\text{h}$ + 氟康唑氯化钠注射液 0.4 g ，

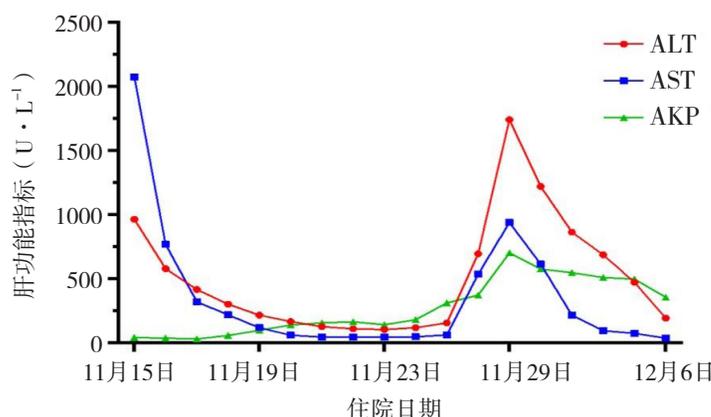


图1 患者住院期间肝功能指标的变化

Figure 1. Changes of liver function indicators of the patient during hospitalization

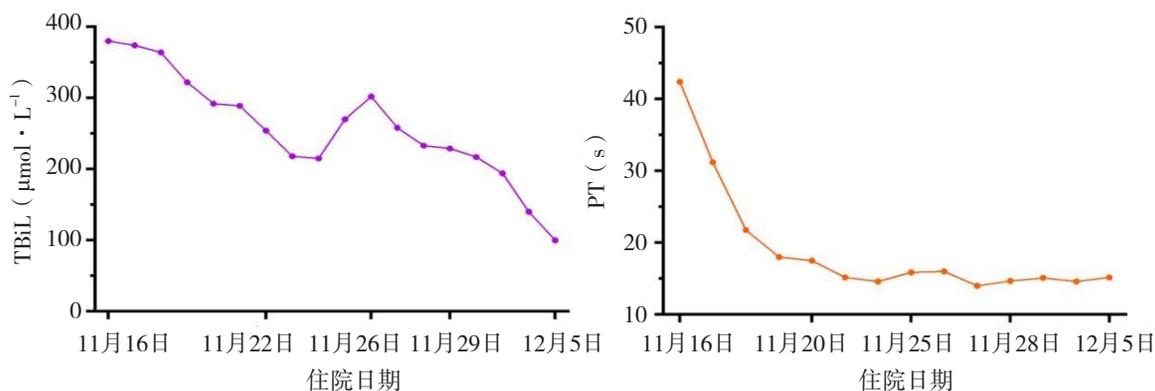


图2 患者住院期间总胆红素和PT水平变化

Figure 2. Changes of TBil and PT of the patient during hospitalization

qd。11月23日晨查房时，患者出现违拗行为，并故意将大小便解于床上，将医务人员误认为他人，考虑为谵妄状态。下午精神科会诊，急查血清微量元素和血氨水平，血氨 $28 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 无异常。建议待病情稳定后完善 1.5T 头颅磁共振成像 (MRI) 检查，明确颅内情况。同时，因更昔洛韦可透过血脑屏障，药物过量情况下可能引起神经毒性。建议及时监测更昔洛韦血药浓度。暂给予帕利哌酮 3 mg，鼻饲，qn。

11月24日患者精神状态好转，体温峰值下降并基本恢复正常，白细胞计数、中性粒细胞计数以及降钙素原等炎性指标基本恢复正常，但肝酶指标、TBil、PT 轻度升高。考虑患者肝功能急速恶化，暂不行 1.5T 头颅 MRI 平扫。11月26日开始，患者肝酶指标进行性急剧升高，29日 ALT $1733 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，AST $940 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，AKP $703 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。11月27日抽取静脉血，28日监测结果回报：全血他克莫司浓度 $4.0 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，血药浓度达标。

11月28日请临床药师会诊，临床药师考虑患者症状、体温、炎性指标等基本正常，认为抗感染方案有效，无需调整方案。但鉴于帕利哌酮有一定的肝损伤风险，建议停用帕利哌酮，监测更昔洛韦血药浓度，并给予异甘草酸镁注射液保护肝脏，医师采纳药师建议。11月28日抽取静脉血，29日回报：血清更昔洛韦药物峰浓度 $9.57 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，谷浓度 $1.02 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，均在治疗窗内。11月29日停用帕利哌酮，加用异甘草酸镁注射液抗炎护肝。11月30日抽取静脉血，12月1日药物浓度测定回报：血浆帕利哌酮药物浓度 $74.75 (20 \sim 60) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，高于参考值上限^[3-5]。11月30日后患者肝功指标进行性快速下降，肝功能逐步恢复，生命体征平稳，12月7日转回肝胆外科普通病房。患者住院期间肝功能指标和PT水平变化情况见图1和图2，主要治疗药物见表1。

表1 住院期间主要治疗药物

Table 1. The main medication of the patient during hospitalization

起始时间	药物名称	用法用量	停止时间
2022-11-16	美罗培南	1 g, ivd, q8h	2022-11-20
2022-11-16	万古霉素	1 g, ivd, q12h	2022-11-20
2022-11-16	替加环素	25 mg, ivd, q12h	2022-11-18
2022-11-16	伏立康唑	0.2 g, ivd, qd	2022-11-22
2022-11-21	哌拉西林他唑巴坦	4.5 g, ivd, q8h	2022-12-07
2022-11-24	氟康唑氯化钠	400 mg, ivd, qd	2022-12-07
2022-11-23	他克莫司	0.5 mg, 鼻饲, bid	2022-12-07
2022-11-23	更昔洛韦	750 mg, ivd, qd	2022-12-07
2022-11-24	帕利哌酮	3 mg, 鼻饲, qn	2022-11-29
2022-11-29	异甘草酸镁	200 mg, ivd, qd	2022-12-07

2 讨论

2.1 药物性肝损伤的诊断

患者完成肝移植术后缺血再灌注损伤严重, 给予液体复苏、抗感染等治疗措施后, 凝血功能较前逐步改善, 胆红素水平缓慢下降, AST 和 ALT 水平缓慢下降, 移植肝功能逐步恢复, 至 11 月 20 日后基本恢复至正常水平。但在 11 月 25 日, 即肝移植术后第 10 天后, 肝功能指标出现上升。

排查移植肝术后可能引起肝功能异常的各项因素:

感染导致的移植肝功能恢复延迟 (PGD): 患者移植术后使用抗感染药物, 白细胞计数、中性粒细胞计数等炎性指标和体温峰值持续下降, 但期间患者依然存在间断发热情况。因此, 11 月 23 日患者再次留取腹腔引流液送 mNGS, 结果提示 CMV 感染, 且序列数较肝移植术中腹水 mNGS 明显升高, 考虑较为罕见的 CMV 腹膜炎感染。及时加用更昔洛韦抗病毒治疗, 且更昔洛韦血药浓度持续监测均在治疗窗范围内。患者间断发热情况得到及时控制, 体温恢复正常, 证明抗感染及时有效。此后, 患者一直保持哌拉西林他唑巴坦、氟康唑氯化钠注射液、更昔洛韦联合治疗至出院。PGD 也可能导致肝功能异常。引起 PGD 的病理生理机制比较复杂, 主要因素如供肝保存不良、缺血再灌注损伤等^[6], 就目前患者移植肝超声血流动力学结果判断, PGD 对肝功能异常有一定的作用。而药物性肝损伤主要表现在损伤肝细胞、胆管上皮细胞等, 导致转氨酶, 包括 ALT 或 AST (反映肝细胞破坏程度) 的升高^[7], 符合目前患者转氨酶急剧升高的情况。

排斥反应: 患者淋巴细胞亚群计数提示机体处于免疫抑制状态, 目前维持低剂量他克莫司治疗, 暂未给予霉酚酸类免疫抑制剂。考虑患者术后间断发热, 存在 CMV 腹膜炎可能, 暂维持目前免疫抑制状态, 无需加量免疫抑制剂, 因此暂不考虑由排斥反应导致移植肝功能损伤。

移植肝血流异常导致的肝功能异常: 患者移植术后每日监测移植肝超声, 肝脏血流尚可, 肝动脉血流阻力偏高, 但三维血流及二维频谱正常可见。

药物引起的肝功能异常: 患者抗感染方案为氟康唑氯化钠注射液 + 哌拉西林他唑巴坦 + 更昔

洛韦, 抗精神分裂药物为帕利哌酮, 抗排斥药物为他克莫司。氟康唑氯化钠注射液血药浓度未监测, 但鉴于患者入住 ICU 后面临的多种细菌感染风险, 临床医师坚持使用其预防真菌感染, 且患者肝移植术后第 8 天一直到出院都在使用该药物, 并未出现肝损伤的表现, 因此基本可以排除其导致肝损伤的可能性。更昔洛韦主要经肾脏排泄, 肝损伤预期不会影响更昔洛韦的药动学, 且其血药浓度持续监测在治疗窗范围内。他克莫司血药浓度达标, 未超出指南推荐的治疗窗。哌拉西林他唑巴坦 11 月 21 日使用后并未出现肝损伤表现, 可以排除。帕利哌酮血浆药物浓度在停药 2 d 后依然超过治疗窗上限。因此, 根据《药物性肝损伤诊治指南 (2015 版)》^[7], 临床药师在排除了感染、排斥反应、血流异常等情况后, 推测该患者急性肝损伤是由药物引起的。

2.2 帕利哌酮与肝损伤的关联性分析评价

患者于肝移植术后, 经验性使用万古霉素、氟康唑氯化钠注射液、美罗培南联合抗感染治疗, 后因 CMV 感染加用更昔洛韦抗病毒治疗, 患者体温基本恢复正常, 炎性指标逐步下降, 移植肝功能逐步恢复。术后第 10 天因精神问题使用帕利哌酮后, 肝功能指标出现异常, 以 ALT、AST、AKP 升高为主, 肝损伤与帕利哌酮使用有明确的时间相关性。临床予以停药、护肝治疗后, 患者肝功能指标快速好转。Roussel Uclaf 因果关系评估法 (RUCAM) 是《药物性肝损伤诊治指南》^[7] 推荐的评估量表, 具有设计合理、要素全面、操作方便和准确率较高等优势, 是当前较为主流的药物性肝损伤因果关系判定工具^[8]。采用 RUCAM 量表对帕利哌酮与该患者急性肝损伤的因果关系进行评估, 结果评分为 8 分 (很可能)。R 值 ≥ 5 , 临床分型为肝细胞损伤型; 严重程度分级为 3 级 (重度肝损伤)。综合判断, 认为帕利哌酮是引起此次急性药物性肝损伤的主要原因。

2.3 可能的机制分析

药物的结构和性质以及药物相互作用是临床上药物性肝损伤风险增加的关键因素, 如当抗结核药物与唑类抗真菌药、甲氨蝶呤、抗痉挛药等药物同时使用时, 药物性肝损伤的发生率将显著增加^[7]。帕利哌酮对于肝损伤属于低风险药物, 没有肝功能衰竭的报道^[9]。帕利哌酮可能导致血清 ALT 升高或肝损伤的机制尚不清楚。帕利哌

酮在一定程度上由细胞色素 P450 系统 (CYP 2D6 和 3A4) 代谢, 其与抑制或诱导这些微粒体酶的药物发生显著药物相互作用的情况偶有发生^[10]。当单独服用帕利哌酮时, 大约 25% 的药物由 CYP3A4 代谢, 其余 75% 以原形从尿液中排出, 肝药酶对其代谢的影响并不大。但是有研究指出, 在肝药酶 CYP3A4 诱导剂卡马西平存在下, 口服帕利哌酮的代谢会发生显著改变, 约 75% 的帕利哌酮由 CYP3A4 代谢, 只有 25% 在尿液中被清除^[4]。

临床药师排查发现, 氟康唑是肝药酶 CYP3A4 和 CYP2C9 的中效抑制剂, 通过抑制细胞色素 P450 的代谢活性, 使得其底物代谢变慢, 导致血药浓度上升和体内蓄积^[11]。药品说明书也指出, 在使用氟康唑治疗的患者中, 如同时使用经 CYP3A4 和 CYP2C9 代谢且治疗窗较窄的药物时应密切监测^[12]。该患者在停药 2 d 后回报血浆帕利哌酮药物浓度 74.75 (20~60) ng · mL⁻¹, 依然高于参考范围上限, 说明帕利哌酮的代谢受氟康唑影响显著减慢, 导致血药浓度过高。提示临床医师在使用抗精神类药物帕利哌酮时, 当联合三唑类抗真菌药物如氟康唑、伏立康唑等显著影响 CYP 酶系的药物时, 应充分考虑帕利哌酮在体内的药物代谢动力学的变化, 避免血药浓度过高导致非预期的肝损伤。治疗中应及时监测帕利哌酮血药浓度, 根据结果及时调整剂量。德国神经精神药理学与精神病药理学学会推荐在使用利培酮、帕利哌酮等药物治疗时应进行药物浓度监测, 制订个体化给药方案, 以期提高药物治疗疗效和安全性^[13]。同时, 当确定发生药物性肝损伤后, 应及时根据指南推荐, 进行 RUCAM 评分, 确定肝损伤类型, 进而选择适宜的护肝药物, 促进患者肝功能的恢复。另一方面, 供体肝的肝药酶基因多态性是否影响帕利哌酮的代谢尚未可知; 帕利哌酮血药浓度升高到何种程度即可以引起急性肝损伤也有待进一步的研究。

2.4 小结

本例患者为帕利哌酮与氟康唑氯化钠相互作用下导致急性药物性肝损伤的病例, 临床治疗经验也相对较少。临床药师通过分析患者用药方案, 结合血药浓度测定结果, 综合判断帕利哌酮引起药物性肝损伤可能性较大, 并且根据护肝药物的药理作用和指南推荐, 提出个体化护肝治疗方案, 同时为患者提供合理的药学监护, 得到医师的认

可并采纳, 经过治疗后, 患者肝功能指标好转。通过对该病例的学习和文献分析, 为判断帕利哌酮导致急性药物性肝损伤提供一定的经验借鉴, 促进临床合理用药, 减少药品不良反应的发生。

参考文献

- 1 韦石凤, 马登磊, 李林, 等. 精神分裂症药物治疗研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(4): 209-215. [Wei XF, Ma DL, Li L, et al. Advances in drug therapy for schizophrenia[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2023, 42(4): 209-215.] DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2023.04.01.
- 2 许世欢, 吴声辉. 帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症的临床效果比较 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(23): 17-19, 23. [Xu SH, Wu SH. Comparison of the clinical effects of paliperidone and risperidone in the treatment of schizophrenia[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2022, 15(23): 17-19, 23.] DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.23.005.
- 3 Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1-02): 9-62. DOI: 10.1055/s-0043-116492.
- 4 Schoretsanitis G, Spina E, Hiemke C, et al. A systematic review and combined analysis of therapeutic drug monitoring studies for oral paliperidone[J]. Expert Rev Clin Phar, 2018, 11(6): 625-639. DOI: 10.1080/17512433.2018.1478727.
- 5 马明明, 路敏, 孔妍, 等. 丙戊酸钠治疗癫痫致患者药物性肝损伤的病例分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 3101-3103. [Ma MM, Lu M, Kong Y, et al. Analysis of patients with drug-induced liver injury induced by epilepsy treated with sodium valproate[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2019, 35(23): 3101-3103.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.23.040.
- 6 韩玉珍, 王延庆, 黄立锋. 肝移植术后早期肝功能不全危险因素及防治的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2021, 34(2): 185-189. [Han YZ, Wang YQ, Huang LF. Research progress on the risk factors and prevention of early allograft dysfunction after liver transplantation[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2021, 34(2): 185-189.] DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2021.02.014.

- 7 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 257-274. [Yu LC, Mao YM, Chen CW. Guidelines of drug-induced liver injury[J]. Journal of Practical Hepatology, 2017, 20(2): 257-274.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.02.039.
 - 8 王直滔, 何玲芳, 楼永海. 1 例培唑帕尼片致重度肝损伤的病例分析与药学监护 [J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(1): 116-120. [Wang ZT, He LF, Lou YH. Pharmaceutical care and individualized selection of liver protective drugs in a case of severe liver injury caused by pezopanib tablets[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(1): 116-120.] DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202301018.
 - 9 Gunther M, Dopheide JA. Antipsychotic safety in liver disease: a narrative review and practical guide for the clinician[J]. J Acad Consult-liaisons, 2023, 64(1): 73-82. DOI: 10.1016/j.jaclp.2022.09.006.
 - 10 Chang CH, Lane HY, Liu CY, et al. Paliperidone is associated with reduced risk of severe hepatic outcome in patients with schizophrenia and viral hepatitis: a nationwide population-based cohort study[J]. Psychiat Res, 2019, 281: 112597. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112597.
 - 11 袁婷, 钱灿, 宿怀予. 氟康唑氯化钠注射液致老年患者严重肝损伤 1 例 [J]. 医学理论与实践, 2022, 35(4): 718-719. [Yuan T, Qian C, Su HY. Fluconazole sodium chloride injection caused severe liver injury in an elderly patient: a case report[J]. Journal of Medical Theory and Practice, 2022, 35(4): 718-719.] DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2022.04.080.
 - 12 中国老年医学研究会内分泌代谢分会, 中国毒理学会临床毒理专业委员会. 老年人多重用药安全管理专家共识 [J]. 中国药物警戒, 2018, 15(10): 627-640. DOI: 1672-8629(2018)10-0627-14.
 - 13 Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP Consensus Guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011[J]. Pharmacopsychiatry, 2011, 44(6): 195-235. DOI: 10.1055/s-0031-1286287.
- 收稿日期: 2023 年 04 月 10 日 修回日期: 2023 年 05 月 29 日
本文编辑: 洗静怡 钟巧妮