

甲泼尼龙致成人斯蒂尔病患者严重肝损伤1例



王金梦^{1,2}, 吴文锋¹, 吴慧仪¹

1. 南方医科大学南方医院临床药学中心 (广州 510515)
2. 济南市人民医院药剂科 (济南 271100)

【摘要】 1 例 34 岁男性成人斯蒂尔病患者使用甲泼尼龙、托珠单抗等治疗后出现转氨酶、胆红素水平明显升高, 停药予以护肝治疗后指标恢复正常。患者再次使用甲泼尼龙治疗后, 转氨酶及胆红素水平再次明显升高, 停用甲泼尼龙改为泼尼松龙治疗后, 转氨酶及胆红素水平明显下降, 患者病情好转出院。采用 Naranjo's 评估量表评分为 9 分, 判定本例患者严重肝损伤与甲泼尼龙的关联性为“很可能有关”。临床药师针对患者用药情况进行分析并对后续治疗提供建议, 为临床合理用药提供参考。

【关键词】 甲泼尼龙; 肝损伤; 成人斯蒂尔病; 药品不良反应

【中图分类号】 R 977.1+1 **【文献标识码】** A

Methylprednisolone-induced severe liver injury in an adult-onset Still's disease: a case report

WANG Jinmeng^{1,2}, WU Wenfeng¹, WU Huiyi¹

1. Clinical Pharmacy Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

2. Department of Pharmacy, Jinan City People's Hospital, Jinan 271100, China

Corresponding author: WU Huiyi, Email: huiyi0214@yeah.net

【Abstract】 A 34-year-old male patient was diagnosed with adult-onset Still's disease. After treatment with methylprednisolone and tocilizumab, the levels of aminotransferase and bilirubin increased significantly, and decreased to normal levels after drug withdrawal and liver protective treatment. After the patient was treated with methylprednisolone again, the aminotransferase and bilirubin levels significantly increased. The treatment was changed from methylprednisolone to prednisolone, the levels of aminotransferase and bilirubin decreased significantly, the patient's condition improved and was discharged. Using the Naranjo Assessment Scale score of 9 points, the causal relationship between severe liver injury and methylprednisolone in this patient can be judged as "very likely". Clinical pharmacists conducted a comprehensive analysis of patients' medication usage and provided evidence-based recommendations for subsequent treatment regimens, thereby serving as a valuable reference for promoting rational drug use in clinical practice.

【Keywords】 Methylprednisolone; Severe liver injury; Adult-onset Still's disease; Adverse drug reaction

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407047

基金项目: 南方医科大学南方医院院长基金 (2020C034); 广东省医院协会药学科专项基金 (2022YXKY14)

通信作者: 吴慧仪, 硕士, 主管药师, Email: huiyi0214@yeah.net

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是一种与摄入肝毒性药物相关的肝脏或胆道系统损伤, 是大多数西方国家急性肝衰竭最常见的原因^[1]。DILI 大致分为直接剂量依赖性、特异质性以及间接损伤三种类型^[2]。DILI 年发病率为 19.1/100 000^[3]。抗菌药物、心血管类药物、中枢神经系统药物、抗肿瘤药物、非甾体抗炎药及中草药是诱发 DILI 最常见的药物种类^[4]。糖皮质激素类药物诱发严重 DILI 的报道较为少见。目前, 对 DILI 的诊断仍具有一定的挑战性, 主要基于排除其他原因。使用相关药物开始后出现肝损伤的时间 (潜伏期)、停止药物后症状好转 (去激发)、再次暴露时复发 (再次激发)、了解药物潜在的肝毒性和临床特征是主要的诊断要素^[5-6]。本文报道了 1 例成人斯蒂尔病患者使用甲泼尼龙治疗后出现严重肝损伤再激发阳性的案例, 以期提高临床医师对可导致肝损伤不典型药物的警惕性。本研究已取得患者知情同意。

1 病例资料

患者, 男, 34 岁。2023 年 8 月 4 日患者无明显诱因发热, 热峰 39.0 °C, 伴有指关节僵硬、膝关节疼痛, 胸、腹部、背部出现条纹状红斑, 不伴有瘙痒。2023 年 8 月 9 日在当地医院就诊, 考虑为成人斯蒂尔病 (adult-onset Still's disease, AOSD)。患者有饮酒史, 1 周约 250 mL 白酒, 发病后未再饮酒, 无吸烟史, 其余个人史无特殊。父母健在, 母亲有类风湿关节炎病史, 否认家族遗传病史。否认其他疾病及药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 史; 否认食物、药物过敏史。查肝功能: 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 73 U · L⁻¹, 天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 30 U · L⁻¹。予以托珠单抗注射液 480 mg, ivd, 每两周 1 次; 甲泼尼龙注射剂 (生产厂家及批号不详) 40 mg, ivd, bid 治疗, 9 月 1 日病情好转出院。出院后继续服用甲泼尼龙片 20 mg, po, bid, 逐渐减量至 28 mg, po, qd; 托珠单抗注射液 480 mg, ivd, 每 4 周 1 次治疗, 9 月 19 日末次用药后未再用药。

2023 年 9 月 19 日患者出现皮肤、巩膜黄染, 伴小便颜色加深, 无发热、关节僵硬、皮肤红斑等表现。当地医院就诊, 体温 36.2 °C, ALT 663 U · L⁻¹, AST 571 U · L⁻¹, 总胆红素 (total

bilirubin, TBIL) 163.7 μmol · L⁻¹。予以甲泼尼龙 60 mg, po, q12h, 异甘草酸镁 0.2 g, ivd, qd, 肝水解肽 100 mg, qd, 血浆置换等治疗后病情无明显改善。9 月 27 日转入我院。完善相关检查, ALT 460 U · L⁻¹, AST 204 U · L⁻¹, TBIL 224.8 μmol · L⁻¹, 直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL) 227.4 μmol · L⁻¹, 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 91 U · L⁻¹。肝脏彩超提示肝大, 电子发射计算机断层扫描 (PET-CT) 提示肝脏未见明显异常。结合患者当前无明显 AOSD 的典型临床表现, 考虑转氨酶及胆红素升高与 AOSD 活动不具有明显相关性。停用甲泼尼龙、托珠单抗, 予以异甘草酸镁 0.2 g, ivd, qd, 丁二磺酸腺苷蛋氨酸 500 mg, ivd, qd, 甘草酸二铵 150 mg, po, qd 护肝治疗后, 转氨酶恢复至正常水平, TBIL 逐渐下降, 10 月 11 日出院。

10 月 13 日患者再次出现发热, 热峰 39.1 °C, ALT 25 U · L⁻¹, AST 18 U · L⁻¹, TBIL 40.2 μmol · L⁻¹。12 月 4 日再次因发热就诊于当地医院, 仍考虑 AOSD, 再次给予甲泼尼龙注射剂 (生产厂家及批号不详) 80 mg, ivd, qd。出院后继续甲泼尼龙片 20 mg, po, bid; 托法替布片 5 mg, po, bid。

2023 年 12 月 26 日复查肝功能: ALT 388.3 U · L⁻¹, AST 163 U · L⁻¹, TBIL 10.4 μmol · L⁻¹, 停用托法替布, 继续服用甲泼尼龙。12 月 29 日患者再次出现面部皮肤、巩膜黄染, 无发热等 AOSD 相关临床症状。ALT 839 U · L⁻¹, AST 528 U · L⁻¹, TBIL 34.9 μmol · L⁻¹, DBIL 30.7 μmol · L⁻¹, 予以多烯磷脂胆碱 232.5 mg, ivd, qd 促肝细胞生长治疗, 病情无明显改善。2024 年 1 月 3 日为求进一步治疗转至我院。入院诊断: ①肝功能异常; ②高胆红素血症; ③ AOSD。

患者入院后予以甲泼尼龙片 (天津天药业股份有限公司, 批号: 231108B) 20 mg, qm (每早) +12 mg, po, qn (每晚), 同时给予注射用谷胱甘肽 1.8 g, ivd, qd, 复方甘草酸苷注射液 60 mL, ivd, qd, 熊去氧胆酸胶囊 0.25 g, po, tid, 丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片 1 g, po, bid 保肝治疗。1 月 4 日停用甲泼尼龙片, 改为泼尼松片 25 mg, po, qm+15 mg, po, qn, 1 月 11 日复查, ALT 804 U · L⁻¹, AST 228 U · L⁻¹,

TBIL 87.1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, DBIL 117.7 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, ALP 100 $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, 转氨酶及胆红素水平进行性上升。临床药师会诊考虑患者目前处于严重肝损伤状态, 建议改用泼尼松龙, 医生采纳, 调整为泼尼松龙片 20 mg, po, qm, 1 月 15 日加用硫酸羟氯喹片 400 mg, po, qd 控制原发病。1 月 18 日复查, ALT 422 $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST 109 $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL 38.5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, DBIL 31.6 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, ALP 85 $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。患者一般情况可, 皮疹消退, 身目黄染明显减轻, 予以带泼尼松龙片 20 mg, po, qm 和硫酸羟氯喹片 400 mg, po, qd 出院。出院诊断: ① DILI; ② 高胆红素血症; ③ AOSD。

患者治疗期间主要用药和肝功能指标变化见图 1。

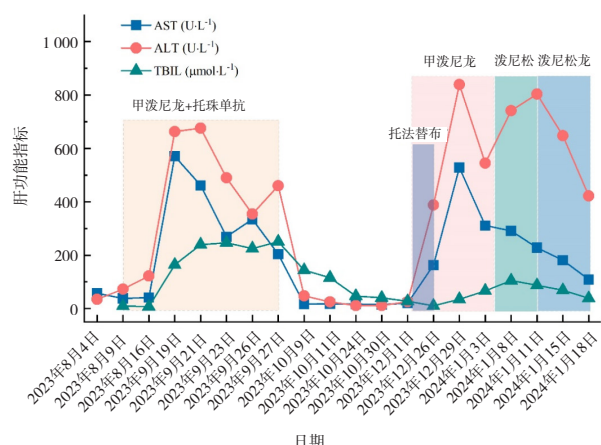


图1 患者用药及肝功能指标变化情况

Figure 1. Medication and changes in liver function during treatment

2 讨论

2.1 ADR关联性分析评价

AOSD 是一种少见的、病因不明的全身性自身炎症性疾病, 主要症状为高热、皮疹、关节炎以及白细胞总数水平升高等^[7]。有部分患者可表现出肝功能异常, 但临床表现异质性大, 轻者仅为转氨酶轻度升高, 重者甚至出现爆发性肝衰竭, 肝脏组织病理无特异性改变^[8]。AOSD 确诊存在一定难度, 多为排他性诊断。已有文献^[9]报道多例 AOSD 合并肝损伤患者, 在使用糖皮质激素治疗后均有效。

本例患者发病时表现为无明显诱因高热, 伴有指关节僵硬、膝关节疼痛, 胸、腹部、背部出现条纹状红斑, 不伴有瘙痒, 发热时明显, 退热

后减退, 无明显肝功能异常, 排除感染、肿瘤、消化道等疾病后考虑为 AOSD。于 2023 年 8 月 9 日起予以甲泼尼龙联合托珠单抗治疗约 1 周后出现严重肝功能损伤, 表现为 AST、ALT、TBIL 进行性升高, 并出现皮肤、巩膜黄染, 伴小便颜色加深的全身症状。停用甲泼尼龙和托珠单抗后, AST、ALT、TBIL 水平明显下降并恢复至正常。本次入院再次使用甲泼尼龙后, AST、ALT、TBIL 再次明显升高, 停用甲泼尼龙换用泼尼松龙后可恢复正常, 提示患者出现肝功能损伤与甲泼尼龙具有明确的时间相关性。患者转氨酶升高与 AOSD 活动无明显时间相关性, 可排除原发病的影响。合并用药托珠单抗及托法替布与 ADR 无明显时间相关性, 可排除合并用药导致肝功能损害的可能。综上, 考虑为甲泼尼龙所致严重肝损伤可能性大。采用 Naranjo's 评估量表

表1 病例的Naranjo's评估量表评分
Table 1. The scores of the Naranjo's Assessment Scale

相关问题	问题分值			得分	理由
	是	否	未知		
1. 该ADR是否有结论性报告?	+1	0	0	+1	是(有相关文献报道)
2. 该ADR是否在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	+2	是(使用甲泼尼龙后发生)
3. 该ADR是否在停药后或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	+1	是(停药后症状缓解)
4. 再次使用可疑药物后该ADR是否重复出现?	+2	-1	0	+2	是(再次使用后重复出现)
5. 是否存在其他原因能单独引起该ADR?	-1	+2	0	+2	否
6. 应用安慰剂后该ADR是否重复出现?	-1	+1	0	0	未知(未使用安慰剂)
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	未知
8. 该ADR是否随可疑药物剂量增加而加重, 或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0	否(剂量减少后肝功能损伤未改善)
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似ADR?	+1	0	0	0	未知
10. 该ADR是否有客观证据证实?	+1	0	0	+1	是(转氨酶及TBIL水平上升)
总分值				9	

注: 总分值 ≥ 9 分, 表明药物与ADR的关联性为肯定; 5~8分为很可能有关; 1~4分为可能有关; ≤ 0 分为可疑或基本无关。

的队列研究中, 甲泼尼龙冲击治疗后发生肝损伤患者中有 92% 的病例 ANA 滴度为阳性, 支持自身免疫表型。但 Zoubek^[11] 对 1994—2018 年 50 例案例进行回归分析后发现, 仅有 36% 的肝损伤患者自身抗体滴度呈阳性 (8 例为 ANA 抗体阳性, 6 例为 ASMA 抗体阳性), 其认为这些抗体与潜在自身免疫性疾病相关, 而不是与 DILI 相关的指征。本案例患者入院后也进行了 ANA 抗体、ASMA 抗体、IgG 水平的相关检查, 均为阴性。Kimura 等^[13] 研究中多发性硬化患者在使用糖皮质激素冲击治疗后出现肝损伤与本病例相似, 即在诊断为免疫系统疾病使用激素治疗后出现一过性肝损伤, 自身免疫性肝病相关抗体均为阴性。这提示部分患者因当前无特异性较高的标志物而无法明确诊断或存在其他发病机制。另有研究^[14] 发现, 治疗期间 ALT 升高超过正常上限与既往病毒性肝炎证据相关, 假设该 ADR 的发生机制可能与病毒性肝炎的再激活相关。然而 Wichar^[15] 研究认为, 在既往有乙肝感染史的患者中, 甲泼尼龙治疗并不是乙肝病毒再激活的危险因素。在其研究中有诊断为 Graves 眼病的 7 例患者既往可能有乙肝感染史, 经甲泼尼龙治疗后这 7 例患者的抗-HBc IgM 检测结果均为阴性, 表明甲泼尼龙治疗后并无新的、活动性感染及病毒复制的迹象。此外, 还有研究^[16] 认为糖皮质激素对肝细胞有直接杀伤作用, 呈现出剂量相关性, 使用甲泼尼龙 1 g 静脉冲击治疗 ADR 发生率大于 0.5 g, 并建议 6 个月内累计治疗剂量超过 8 g

时应警惕 DILI 的发生。本案例治疗过程中使用了 40~80 mg 的日剂量, 均出现了 DILI, 并未表现出明显的剂量相关性, 且无明显肝炎病毒激活证据。推测本案例发病机制可能存在其他因素, 如代谢酶、转运蛋白等相关因子的基因多态性导致酶与其他蛋白功能异常, 这类损伤机制与药物剂量以及药物作用机制无明显相关性^[17-18, 21]。关于甲泼尼龙相关的 DILI 发生机制有待进一步探究。

本案例提示, 甲泼尼龙虽然是严重肝炎以及自身免疫性肝病的首选治疗方法, 但同时可能导致肝损伤反复发生, 诱发严重肝炎, 甚至危及生命, 临床用药过程中应提高警惕。目前甲泼尼龙诱导的 DILI 不可预测且缺乏特异性较好的诊断生物标志物, 其发生机制可能取决于个体易感性、基因多态性。未来对糖皮质激素诱导的 DILI 可聚焦于相关代谢酶基因多态性和 AIH 相关免疫标志物的研究上, 以进一步明确其发生机制, 为临床用药提供理论基础, 保障用药安全。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management[J]. Eur J Intern Med, 2022, 97: 26-31. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.10.035.
- 2 Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury—types

- and phenotypes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(3): 264–273. DOI: [10.1056/NEJMra1816149](https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149).
- 3 Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1419–1425, 1425.e1–e3. DOI: [10.1053/j.gastro.2013.02.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.006).
- 4 Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1340–1352. e7. DOI: [10.1053/j.gastro.2015.03.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.006).
- 5 Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel–Uclaf causality assessment method[J]. *Hepatology*, 2010, 51(6): 2117–2126. DOI: [10.1002/hep.23577](https://doi.org/10.1002/hep.23577).
- 6 Björnsson ES, Hoofnagle JH. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based on published case reports[J]. *Hepatology*, 2016, 63(2): 590–603. DOI: [10.1002/hep.28323](https://doi.org/10.1002/hep.28323).
- 7 Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(10): 603–618. DOI: [10.1038/s41584-018-0081-x](https://doi.org/10.1038/s41584-018-0081-x).
- 8 Efthimiou P, Apostolos K, Hur P, et al. Adult-onset Still's disease in focus: clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(4): 858–874. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2021.06.004](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.06.004).
- 9 史玉媛. 成人斯蒂尔病合并肝脏损害 23 例临床分析 [J]. *中国药物与临床*, 2011, 11(3): 320–321. DOI: [10.3969/j.issn.1671-2560.2011.03.034](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2560.2011.03.034).
- 10 Cottin J, Pierre S, Pizzoglio V, et al. Methylprednisolone-related liver injury: a descriptive study using the French pharmacovigilance database[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44: 662–673. DOI: [10.1016/j.clinre.2019.12.008](https://doi.org/10.1016/j.clinre.2019.12.008).
- 11 Zoubek ME, Pinazo-Bandera J, Ortega-Alonso A, et al. Liver injury after methylprednisolone pulses: a disputable cause of hepatotoxicity. A case series and literature review[J]. *United European Gastroenterol J*, 2019, 7(6): 825–837. DOI: [10.1177/2050640619840147](https://doi.org/10.1177/2050640619840147).
- 12 Allgeier J, Weber S, Todorova R, et al. Acute liver injury following methylprednisolone pulse therapy: 13 cases from a prospectively collected cohort[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 34(4): 457–461. DOI: [10.1097/MEG.0000000000002334](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002334).
- 13 Kimura H, Takeda A, Kikukawa T, et al. Liver injury after methylprednisolone pulse therapy in multiple sclerosis is usually due to idiosyncratic drug-induced toxicity rather than autoimmune hepatitis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 42: 102065. DOI: [10.1016/j.msard.2020.102065](https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102065).
- 14 Bahn R. High-dose intravenous glucocorticoid therapy for Graves' ophthalmopathy: where are we now?[J]. *Thyroid*, 2012, 22(1): 1–2. DOI: [10.1089/thy.2012.2201.ed](https://doi.org/10.1089/thy.2012.2201.ed).
- 15 Wichary H, Gasińska T. Methylprednisolone and hepatotoxicity in Graves' ophthalmopathy[J]. *Thyroid*, 2012, 22(1): 64–69. DOI: [10.1089/thy.2010.0158](https://doi.org/10.1089/thy.2010.0158).
- 16 Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, et al. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy[J]. *Thyroid*, 2007, 17(4): 357–362. DOI: [10.1089/thy.2006.0267](https://doi.org/10.1089/thy.2006.0267).
- 17 高靓. 儿童静脉注射大剂量甲泼尼龙致肝损伤的临床特点及危险因素分析 [D]. 济南: 山东大学, 2023. DOI: [10.27272/d.cnki.gshdu.2023.006777](https://doi.org/10.27272/d.cnki.gshdu.2023.006777).
- 18 Pachkoria K, Lucena MI, Molokhia M, et al. Genetic and molecular factors in drug-induced liver injury: a review[J]. *Curr Drug Saf*, 2007, 2(2): 97–112. DOI: [10.2174/157488607780598287](https://doi.org/10.2174/157488607780598287).
- 19 Dara L, Liu ZX, Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications[J]. *Liver Int*, 2016, 36(2): 158–165. DOI: [10.1111/liv.12988](https://doi.org/10.1111/liv.12988).
- 20 European Association for the Study of the Liver, Andrade RJ, Aithal GR. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6): 1222–1261. DOI: [10.1016/j.jhep.2019.02.014](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014).
- 21 Yokoi T, Oda S. Models of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61: 247–268. DOI: [10.1146/annurev-pharmtox-030220-015007](https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-030220-015007).
- 22 Andrade RJ, Aithal GP, de Boer YS, et al. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): an expert opinion meeting report[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(3): 853–866. DOI: [10.1016/j.jhep.2023.04.033](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.033).

收稿日期: 2024 年 07 月 22 日 修回日期: 2025 年 01 月 02 日
本文编辑: 周璐敏 洗静怡