

摩罗丹致药物性肝损伤1例

高悦, 张艳丽

上海市松江区中心医院药剂科 (上海 201600)

【摘要】患者,女,60岁,因慢性萎缩性胃炎予摩罗丹(16丸,po,tid)、奥美拉唑(20mg,po,bid)等药物治疗后出现乏力、纳差、厌油腻、皮肤巩膜黄染、尿黄等症状,肝功能指标显著升高,丙氨酸氨基转移酶(ALT)1483 U·L⁻¹,天冬氨酸氨基转移酶(AST)1066 U·L⁻¹,碱性磷酸酶(AKP)351 U·L⁻¹,γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)246 U·L⁻¹,总胆红素(TBil)28.4 μmol·L⁻¹,直接胆红素(DBil)24.9 μmol·L⁻¹。患者用药前肝功能正常,既往有摩罗丹导致肝功能损伤的病史,根据药物性肝损伤的Roussel Uclaf因果关系评估法,得分9分,考虑“极可能”是摩罗丹导致的药物性肝损伤,予停用摩罗丹并给予保肝治疗,肝功能恢复正常,随访半年,肝功能指标未见异常。

【关键词】摩罗丹; 药物性肝损伤; 药品不良反应

One case of drug-induced liver injury caused by Morodan

Yue GAO, Yan-Li ZHANG

Department of Pharmacy, Shanghai Songjiang District Central Hospital, Shanghai 201600, China

Corresponding author: Yan-Li ZHANG, Email: 18918288944@189.cn

【Abstract】A 60-year-old female patient with chronic atrophic gastritis was treated with Morodan (16 pills, po, tid), omeprazole (20 mg, po, bid) and other drugs. After treatment, she developed symptoms such as fatigue, anorexia, greasy, yellow skin and sclera, and yellow urine. The liver function index was significantly increased, ALT 1483 U·L⁻¹, AST 1066 U·L⁻¹, AKP 351 U·L⁻¹, γ-GT 246 U·L⁻¹, TBil 28.4 μmol·L⁻¹, DBil 24.9 μmol·L⁻¹. The patient's liver function was normal before medication, and she had a history of liver function damage caused by Morodan. According to the Roussel Uclaf causality assessment method of drug-induced liver injury, the score was 9 points. It was considered that 'most likely' was the drug-induced liver injury caused by Morodan. The liver function returned to normal after discontinuation of Morodan and liver protection treatment. Followed up for half a year, liver function indicators were normal.

【Keywords】Morodan; Drug-induced liver injury; Adverse drug reactions

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指由各类处方或非处方化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤^[1]。DILI的总发病率约为10%~15%，其中5%会导致暴发性肝衰竭^[2]，是最常见和最严重的药品不良反应之一，严重者可致急性肝衰竭甚至死亡^[3-4]。致DILI可疑药物中，以中药及中成药占比最大^[5-6]。现就1例摩罗丹致药物性肝损伤的病例进行报道，以期引起关注，为临床安全合理用药提供参考。

1 病例资料

患者，女，60岁，身高156 cm，体重51 kg；2021年12月4日患者因“嗝气、上腹痛”在我院消化内科门诊就诊。患者有高血压病史4年，最高血压160/90 mmHg，一直规律服用非洛地平片和卡维地洛，血压控制在130/85 mmHg；患甲状腺功能减退症病史4年，口服左旋甲状腺素钠片；患慢性萎缩性胃炎病史7年，2015~2021年间断服用奥美拉唑肠溶片、泮托拉唑肠溶片和兰索拉唑肠溶片，及瑞巴派特片、马来酸曲美布汀胶囊、枫蓼肠胃康胶囊、摩罗丹等药物；2015年服用摩罗丹导致DILI。患者否认糖尿病、冠心病等慢性疾病病史，否认肝炎、结核、血吸虫等传染病史，否认烟酒等嗜好。体检：T 36.4℃，P 76次/min，R 19次/min，BP 129/87 mmHg；巩膜无黄染，腹软，剑突下、上腹正中无压痛，胆囊区无压痛，麦氏点无压痛。肝生化检查：ALT 8 U·L⁻¹，AST 16 U·L⁻¹。12月9日胃镜检查示：萎缩性胃炎 (C3) 伴胃窦部糜烂。病理切片：慢性胃炎+萎缩+肠化+不完全性小肠化生、胃角糜烂。上腹CT示：①左肾上腺内侧支增粗，胃壁未见明显异常；②胆囊未显示；③肠系膜周围脂膜炎。诊断：①慢性萎缩性胃炎 (伴糜烂)；② (肠系膜周围) 腹膜炎。给予瑞巴派特片0.1 g，po，tid，马来酸曲美布汀胶囊0.1 g，po，tid治疗。12月24日门诊复诊，患者诉仍有嗝气、上腹部不适，疗效不佳，给予摩罗丹 (邯郸制药股份有限公司，批号：00521542) 16丸，po，tid，奥美拉唑肠溶胶囊20 mg，po，bid。2022年1月2日 (服用摩罗丹9 d后) 开始患者出现乏力、纳差、厌油腻、皮肤巩膜黄染、尿黄等症状。患者未就诊，继续用药至1月9日

门诊复诊。肝生化检查：ALT 1 483 U·L⁻¹ ↑，AST 1 066 U·L⁻¹ ↑，AKP 351 U·L⁻¹ ↑，γ-谷氨酰转肽酶 (γ-GT) 246 U·L⁻¹ ↑，总胆红素 (TBil) 28.4 μmol·L⁻¹ ↑，直接胆红素 (DBil) 24.9 μmol·L⁻¹ ↑。门诊以DILI收入消化内科病房。

入院体检：T 36.8℃，P 78次/min，R 20次/min，BP 132/86 mmHg；皮肤巩膜无黄染；神清，双肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音；心律齐，各瓣膜区未闻及杂音；腹部平坦，双侧对称，未见腹壁浅静脉曲张，未见肠型及蠕动波；腹软，全腹无压痛、反跳痛，未扪及肿块，肝脾未触及，胃区无振水声。肝浊音上界右锁骨中线第五肋间，肝区无叩击痛，无移动性浊音。肠鸣音正常。入院诊断：①DILI；②高血压2级 (中危)；③甲状腺功能减退症；④慢性萎缩性胃炎 (伴糜烂)；⑤ (肠系膜周围) 腹膜炎。停用摩罗丹，1月10~18日给予注射用还原性谷胱甘肽1.8 g，ivd，qd+异甘草酸镁注射剂200 mg，ivd，qd保肝治疗；非洛地平片10 mg，po，qd+卡维地洛片5 mg，po，qd降压治疗；左旋甲状腺素钠片50 μg，po，qd补充甲状腺激素。1月10~11日实验室检查：甲型肝炎总抗体阳性，余正常；乙肝两对半检查结果：HBsAg阴性，HBsAb阴性，HBeAg阴性，HBeAb阳性，HBcAb阳性，乙肝核心IgM阴性；丙型肝炎病毒抗体阴性。D-二聚体0.93 mg·L⁻¹ ↑，促甲状腺素4.9 μIU·ml⁻¹ ↑，余正常。甲胎蛋白异质体：<0.5%。1月12日，患者纳差、厌油腻、尿黄较前好转。腹部B超示：左肾小囊肿，肝脏、胰腺、脾脏、右肾未见明显占位，胆囊术后未显示，肝内外胆管未见明显扩张。心脏B超示轻度二尖瓣反流，轻度主动脉瓣反流。上腹部增强CT示：①胃窦壁稍增厚；②左肾小囊肿；③左肾上腺内侧支增粗；④胆囊未显示；⑤肠系膜周围脂膜炎。1月13日，肝生化检查：ALT 607 U·L⁻¹ ↑，AST 144 U·L⁻¹ ↑，AKP 261 U·L⁻¹ ↑；患者纳差明显好转。1月17日患者诉无恶心、纳差不适。1月18日复查肝生化指标，均较前明显好转 (检查结果详见表1)；患者无乏力、纳差等不适，病情平稳，准予出院。出院带药：甘草酸二胺肠溶胶囊100 mg，po，tid。出院半年内患者定期随访肝功能，从3月2日起肝功能指标恢复正常 (表1)，患者未再使用摩罗丹，未再次发现肝功能指标异常情况。

表1 患者肝功能指标变化情况

Table 1. Changes of liver function indicators in patients

时间	ALT (U · L ⁻¹)	AST(U · L ⁻¹)	AKP (U · L ⁻¹)	γ-GT(U · L ⁻¹)	TBil (μmol · L ⁻¹)	DBil (μmol · L ⁻¹)
2021年12月4日	8	16	-	-	-	-
2022年1月9日	1 483 ↑	1 066 ↑	351 ↑	246 ↑	28.4 ↑	24.9 ↑
2022年1月10日	1 370 ↑	937 ↑	329 ↑	239 ↑	27.8 ↑	26.5 ↑
2022年1月13日	607 ↑	144 ↑	261 ↑	193 ↑	12.3	8.9 ↑
2022年1月15日	332 ↑	69 ↑	219 ↑	170 ↑	12.2	7.5 ↑
2022年1月18日	154 ↑	40 ↑	173 ↑	125 ↑	11.4	6.7 ↑
2022年1月26日	58 ↑	38 ↑	149 ↑	98 ↑	12.0	5.9 ↑
2022年3月2日	31	26	100	26	10.1	3.7
2022年5月4日	17	21	78	10	12.2	3.1
2022年6月3日	16	21	-	-	-	-

注：-：未报告

2 讨论

2.1 摩罗丹致 DILI 的关联性评价

当前 DILI 的临床诊断仍属排他性的诊断，诊断评估主要采用 Roussel Uclaf 因果关系评估法 (RUCAM)^[7]：分值 >8 分为极可能；6~8 分为很可能；3~5 分为可能；1~2 分为不太可能；≤ 0 分可排除。本例患者用药至发病的时间为 9 d (+2)，ALT 的峰值 8 d 内下降 ≥ 50% (+3)，无饮酒史 (+0)，年龄 ≥ 55 岁 (+1)，伴随用药至发病时间相符合 (-1)，患者肝炎免疫、体液免疫、抗肝抗原谱、自身免疫系列均未提示相关肝损伤病因，无饮酒史，除外酒精性肝炎，无脂肪肝，除外脂肪性肝炎，无胆道结石，故除外胆源性肝损伤 (+2)，摩罗丹的肝损伤反应未在产品介绍中标明，但曾有文献报道^[8-9] (+1)，该患者既往曾反复使用奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑等质子泵抑制药及瑞巴派特片、马来酸曲美布汀胶囊等药物，均未出现肝功能不全，既往使用摩罗丹有肝损伤病史，本次药物再刺激反应阳性 (+1)，综合分析判定为 9 分，表明摩罗丹与 DILI 的关联性为“极可能”，临床分型为肝细胞损伤型，严重程度为 1 级（轻度肝损伤）。根据《药物性肝损伤诊疗指南》^[7]中对于肝损伤的分型计算公式， $R = (\text{ALT 实测值} / \text{正常值上限}) / (\text{ALP 实测值} / \text{正常值上限})$ ，该患者 $R=13.44$ ，为肝细胞损伤型，指南中 DILI 严重程度分为 0~5 级，对照分级标准该患者判为 1 级（轻度肝损伤）。

2.2 摩罗丹致 DILI 的机制

摩罗丹主要用于胃痛、胃胀、暖气等胃部不适症状的改善，也常用于慢性萎缩性胃炎 (CAG)、幽门螺杆菌 (Hp) 相关性胃炎、功能性消化不良等疾病的治疗^[10]，其药性温和，主要成分有百合、麦冬、石斛、茯苓、白术、乌药、白芍、三七、延胡索、鸡内金、玄参、当归、泽泻、茵陈、九节菖蒲、地榆、蒲黄，辅料蜂蜜，其中，百合、麦冬等 13 味药材列于国家卫生健康委员会公布的药食两用目录^[11]，多个指南^[12-14]已将摩罗丹作为慢性胃炎及慢性萎缩性胃炎的推荐用药。目前关于摩罗丹的药物不良反应报道较少^[15]，虽然摩罗丹中的茯苓有导致 DILI 的个案报道^[16]，但是也有研究表明，茯苓提取物对小鼠的急性肝损伤具有不同程度的保护作用^[17]，摩罗丹致 DILI 的机制尚不明确，有待进一步研究。

2.3 临床用药建议

本例患者 2015 年使用摩罗丹后发生过肝损伤，临床用药前对患者既往疾病史及用药史询问不够详细是导致此次 DILI 的重要原因之一，非常值得临床引以为戒。由于中成药说明书不够完善，且目前相关不良反应报道又较少，容易忽视该药引起的不良反应。故建议临床使用摩罗丹前，认真搜集患者既往用药史及药品不良反应情况；用药过程中定期监测患者肝功能，以便及时发现不良反应并采取有效措施；一旦出现肝功能异常，立即采取措施进行救治。DILI 最主要的治疗措施是立即停用可疑药品并给予保肝药物治疗，对于肝细胞损伤型和混合型 DILI，炎症较重者可给予

双环醇和甘草酸制剂, 炎症较轻者, 可给予水飞蓟素, 胆汁淤积型 DILI 可选用熊去氧胆酸或腺苷蛋氨酸^[7], 治疗后预后良好^[8]。既往使用摩罗丹出现过 DILI 的患者不建议再次使用该药, 同时希望生产厂家能加大对药品不良反应的监测并及时将可能存在的不良反应纳入药物说明书以供临床参考, 医师及药师也需加强 DILI 的宣教工作。

参考文献

- 1 Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: actual key issues and new encouraging steps[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 23(6): 72. DOI: 10.3389/fphar.2015.00072.
- 2 Lee WM. Drug-induced acute liver failure[J]. *Clin Liver Dis*, 2013, 17(4): 575-586. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.001.
- 3 孙成春, 徐建江. 152 例药物性肝损伤临床分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(6): 413-416. [Sun CC, Xu JJ. Clinical analysis of 152 patients with drug-induced liver injury[J]. *Chinese Journal Pharmacoeconomics*, 2017, 26(6): 413-416.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2017.06.010.
- 4 柯小丽, 翟春颖. 154 例药物性肝损伤患者的临床特点分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(21): 168-170. [Ke XL, Zhai CY. Clinical characteristics of 154 patients with drug-induced liver injury[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2021, 14(21): 168-170.] DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.21.062.
- 5 高悦, 方维军, 张艳丽. 185 例药物性肝损伤临床回顾性研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(7): 439-443. [Gao Y, Fang WJ, Zhang YL. Retrospective study of 185 patients with drug-induced liver injury[J]. *Chinese Journal Pharmacoeconomics*, 2019, 28(7): 439-443.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2019.07.005.
- 6 路燕, 陈明月, 郑秀良, 等. 185 例药物性肝损伤患者的临床特征分析 [J]. 安徽医学, 2022, 43(3): 308-313. [Lu Y, Chen MY, Zheng XL, et al. Clinical characteristics of 185 patients with drug-induced liver injury[J]. *Anhui Medical Journal*, 2022, 43(3): 308-313.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2022.03.013.
- 7 中华医学会肝病学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(10): 1752-1769. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.11.002.
- 8 高悦, 张艳丽. 摩罗丹 (浓缩丸) 致肝损伤 3 例 [J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(9): 530-532. [Gao Y, Zhang YL. Liver injury due to moluodan concentrated pill: report of 3 cases[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2020, 22(9): 530-532.] DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20190909-00749.
- 9 赵美, 杜春辉, 任秋霞, 等. 摩罗丹相关药物不良反应 / 不良事件 3 例 [J]. 中国医院药学志, 2018, 38(20): 2191-2192. [Zhao M, Du CH, Ren QX, et al. Adverse drug reactions/adverse events related to Morodan: 3 cases [J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2018, 38(20): 2191-2192.] DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2018.20.23.
- 10 丁紫薇. 摩罗丹药理作用及临床应用的研究进展 [J]. 中国药物经济学, 2018, 13(9): 127-129. [Ding ZW. Advances in research on pharmacological effects and clinical application of MoLuodan[J]. *China Journal of Pharmaceutical Economics*, 2018, 13(9): 127-129.] DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2018.09.039.
- 11 药食同源目录大全 (2020 年最新版) [J]. 口腔护理用品工业, 2020, 30(1): 43-53. <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotal-YGGY2020Z1014.htm>.
- 12 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 (2017 年, 上海) [J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670-687. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.11.001.
- 13 中华中医药学会脾胃病分会. 慢性胃炎中医诊疗专家共识意见 (2017) [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7): 3060-3064. DOI: CNKI:SUN:BXYY.0.2017-07-063.
- 14 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见 (2017 年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 121-131. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.02.03.
- 15 丁紫薇. 摩罗丹治疗慢性胃炎的安全性分析 [J]. 中国药物经济学, 2017, 12(11): 15-18, 39. [Ding ZW. The safety analysis of Moluodan in the treatment of chronic gastritis[J]. *China Journal of Pharmaceutical Economics*, 2017, 12(11): 15-18, 39.] DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2017.11.003.
- 16 肖秀英, 张弋. 169 例中草药致药物性肝损伤的文献分析 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 1022-1024. [Xiao XY, Zhang Y. Literature analysis of 169 cases of drug-induced liver injury caused by Chinese herbal medicine[J]. *Shizhen and Materia Medica Research Medicines*, 2017, 28(4): 1022-1024.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2017.04.093.

- 17 程玥, 丁泽贤, 张越, 等. 不同茯苓提取物对急性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(4): 73-77. [Cheng Y, Ding ZX, Zhang Y, et al. Protective effect of different Poria cocos extracts against acute liver injury in mice[J]. Journal of Anhui University

of Chinese Medicine, 2020,39(4): 73-77.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-7246.2020.04.021.

收稿日期: 2022年08月11日 修回日期: 2022年11月23日

本文编辑: 杨燕 钟巧妮