

· 病例报告 ·

中西医结合救治急性药物性肝衰竭患者 1 例

程红杰¹, 欧晓娟², 张巧妍¹, 赵保团¹, 张乃卫¹, 徐珊珊¹¹ 北京中医药大学房山医院 脾胃病科, 北京 102400;² 首都医科大学附属北京友谊医院 肝病中心, 北京 100050)

关键词: 肝衰竭, 药物性; 黄疸

doi: 10.3969/j.issn.1671-038X.2019.03.18

中图分类号: R575.3 文献标志码: D

在我国肝损伤的病例中, 药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 的发病率占非病毒性肝病的 20%~50%^[1], 并呈明显上升趋势, 且病情危重。聂巍等^[2]进行的一项研究显示, 药物性肝衰竭的治愈率只有 48.1%。现报道 1 例凝血酶原活动度 (prothrombin activity, PTA) 一度仅有 3% 的急性药物性肝衰竭患者, 经中西医结合治疗后痊愈, 随访至今, 肝功能、凝血功能均正常, 一般状况良好。

患者, 男, 42 岁, 主因发现小便浓茶色 20 余天, 加重伴皮肤及巩膜黄染 6 d 于 2017 年 10 月 16 日入院。患者于 20 余天前无明显诱因出现小便浓茶色, 自诉全身肤色及巩膜无明显黄染, 未予重视。10 余天前因发热, 自行服用对“对乙酰氨基酚、安乃近”等药物, 经治疗后热退。6 d 前突然出现皮肤及巩膜黄染, 伴纳差不思饮食, 先后到其他医院急诊就诊, 予对症保肝、退黄、抗感染等治疗, 因病情危重及经济问题等原因最终周转至我院。入院症状见: 躁动不安, 全身皮肤及巩膜重度黄染, 伴反酸烧心, 无恶心呕吐, 无恶寒发热, 纳呆, 眠差, 小便呈浓茶色, 大便日一行。

体检: T 35.0℃, P 80 次/min, R 20 次/min, BP 140/80 mmHg (1 mmHg = 133.3 kPa) 神清, 精神弱, 定向力障碍。全身皮肤、巩膜重度黄染。心、肺、腹(-)。双下肢无水肿。神经系统生理反射存在, 病理征(-)。舌红绛苔白厚腻, 脉细滑。

入院后辅助检查: 乙肝表面抗体、e 抗体、核心抗体均阳性, HBV-DNA 阴性, 甲肝、丙肝、戊肝抗体、乙肝表面抗原及 e 抗原均阴性, 自身免疫性肝病抗体均阴性, 免疫球蛋白 (IgG、IgM、IgA)、补体 C3、C4 均未见明显异常, 巨细胞病毒 DNA(-), EB 病

毒 DNA(-), PCT 0.05 ng/L, CRP 17.79 mg/L。腹盆腔增强 CT: 慢性胆囊炎; 胆囊窝积液; 胰尾增粗。肝功: 谷草转氨酶 (AST) 94 U/L, 谷丙转氨酶 (ALT) 647 U/L, 总胆红素 (TBIL) 215.0 μmol/L, 直接胆红素 (DBIL) 119.5 μmol/L, 总蛋白 (TP) 51.0 g/L, 白蛋白 (ALB) 28.2 g/L, 总胆汁酸 (TAB) 211.8 μmol/L, 碱性磷酸酶 (PLT) 185 U/L, 谷酰转氨酶 (GGT) 211 U/L。凝血: 凝血酶原活动度 (PTA) 3%, 凝血酶原时间 (PT) 79.2 s, 国际标准化比值 (PT-INR) 6.78, 凝血酶时间 (TT) 20.4 s, 活化部分凝血酶时间 (APTT) 77.6 s, 纤维蛋白原浓度 (Fbg) 1.65 g/L。

中医诊断: 黄疸阳黄肝胆湿热。西医诊断: 药物性肝炎急性肝衰竭。

西医治疗方面, 入院后予紧急输入新鲜冰冻血浆 400 ml 以补充凝血因子, 改善凝血功能; 并积极予还原型谷胱甘肽、甘草酸苷、水飞蓟宾葡甲胺片保肝治疗, 双歧杆菌三联活菌胶囊调节肠道菌群, 谷氨酸清除血氨、改善肝性脑病, 醒脑静开窍醒神, 口服乳果糖等保持大便通畅、清除血氨等有毒物质等治疗。经治疗后患者定向力基本恢复正常, ALT、AST 等指标缓慢下降, 凝血逐渐恢复正常, 但是胆红素仍然呈上升趋势。予加用熊去氧胆酸 250 mg, qid、丁二磺酸腺苷蛋氨酸 1 g, qd, 利胆治疗。

中医治疗, 入院后为保持患者大便通畅, 促进毒素自肠道排出, 予中药灌肠治疗, 处方: 生大黄 50 g, 当归 30 g, 枳实 30 g, 厚朴 30 g, 赤芍 30 g, 红花 10 g。7 剂, 水煎 200 ml, 每日 1 次, 灌肠。

入院 9 d 后患者转氨酶较前下降, 但是黄疸仍未消退, 且仍自觉乏力、纳差, 眠可, 小便可, 大便偏干, 舌红绛苔中部厚腻, 脉细滑。故加用中药清热利胆退黄中药口服, 处方: 茵陈 15 g, 生栀子 15 g, 生大黄 10 g, 黄柏 10 g, 柴胡 15 g, 党参 20 g, 茯苓 30 g, 红枣 10 g, 赤芍 20 g, 丹参 20 g, 丹皮 10 g, 泽泻 10

收稿日期: 2018-08-20

作者简介: 程红杰, 女, 本科, 主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗脾胃、肝脏疾病

通讯作者: 赵保团, E-mail: fzsyyzbt@163.com

g,甘草 10 g。7 剂,水煎 200 ml,早晚分服。服用后患者胆红素逐渐下降,乏力、纳差等症状较前好转,效不更方,继续上方服用 5 剂。

入院 21 d 后患者复查胆红素指标较前明显下降,自诉小便颜色较前变浅,乏力明显好转,舌淡苔薄白,脉细。上方去生大黄、黄柏、柴胡、丹皮、泽泻、红枣,将茵陈、生栀子加量,并加白术、炒扁豆、山药、炒薏米等扶正祛邪,处方:茵陈 15 g,生栀子 15 g,丹参 20 g,赤芍 20 g,党参 20 g,茯苓 30 g,白术 15 g,炒扁豆 20 g,山药 20 g,炒薏米 15 g,甘草 10 g。7 剂,水煎 200 ml,早晚分服。患者住院 29 d 后 PTA 升高至 84.6%,ALT、AST 等指标明显降低,准予其出院。并嘱其出院后继续水飞蓟宾葡甲胺片、熊去氧胆酸等药物。随访 3 个月后肝功能、凝血基本正常,停用保肝、利胆药物。随访至今,患者一般状况良好。

讨论 本患者黄疸进行性加重,PTA 一度只有 3%,ALT 达到 1604.3 U/L,病情危重,周转多家医院治疗,最终选择了我院,在我科所有医护人员的积极努力下,运用中西医结合的方法最终救治成功。

药物性肝损伤(DILI)是指应用一种或多种药物时,肝脏受药物毒性、药物代谢产物或由于特殊体质发生的超敏反应或耐受性降低所引起的急性或慢性肝损伤。在我国对乙酰氨基酚引起的肝衰竭是仅次于乙型肝炎病毒的重要因素^[3]。

患者既往无肝病病史,实验室检查结果也可排除病毒性肝炎、自身免疫性肝病、其他病毒感染等因素,个人生活史可排除酒精性肝病等原因。患者发病前因发热而服用大量解热镇痛药物而出现肝功能异常、黄疸、凝血功能障碍、肝性脑病,符合肝衰竭的诊断标准^[4]。

根据本患者实验室检查及临床表现,该患者属于胆汁淤积型药物性肝损伤^[4]。熊去氧胆酸(UDCA)是治疗胆汁淤积型肝硬化的药物之一,本患者虽无肝硬化,但是胆汁淤积严重,予加用 UDCA 治疗患者胆汁淤积。根据本患者的体重计算,按照 15 mg/(kg·d)的标准予患者口服后患者的胆红素较前明显下降。

在积极西医治疗的同时,中医疗法在本患者的治疗过程中发挥着重要的作用。本患者以目黄、身黄、小便黄为首发症状,属于中医黄疸的范畴。《医学入门》中记载“肝与大肠相通”,所以治肝病宜疏通大肠。所以治疗过程中,予中药灌肠治疗,保持大便通畅。研究显示^[5]大黄、赤芍、厚朴、枳实等清热、泻下药、活血化瘀的药物在治疗肝衰竭的中药灌肠药物使用频率最高。在本例患者中予大黄、厚朴、枳实

等药物泻下通便以助邪毒排出,同时予当归、赤芍、红花活血化瘀。

经保肝治疗后肝细胞损伤慢慢恢复,转氨酶逐渐下降,此时黄疸仍然不退,予加用中药辨证论治,保肝退黄治疗。《金匮要略·黄疸病脉证并治》曰“黄家所得,从湿得之”,可见湿邪是本病的主要致病邪气之一,湿邪阻滞中焦,损伤脾胃运化功能,从而使痰湿内生,郁而化热,湿热内盛,交蒸于肝胆,肝失疏泄,胆汁外溢,浸渍皮肤,故肤色黄;下注膀胱,故小便黄;上蒸头目,故见白晶黄染。《景岳全书·黄疸》曰“阳黄证多以脾湿不流,郁热所致,必须清火邪,利小便,火清则溺自清,溺清则黄自退。”在本病治疗过程中本着急则治其标的原则予清利肝胆湿热、利湿退黄为原则。以茵陈蒿汤合栀子柏皮汤加减。《伤寒论》记载“伤寒七八日,身黄如橘子色,小便不利,腹微满者,茵陈蒿汤主之”、“伤寒身黄发热,栀子柏皮汤主之”。此二方均可用来治疗黄疸之阳黄之证。故方中大黄、栀子、黄柏、茵陈苦寒清热燥湿;同时栀子、茵陈、泽泻利小便,使黄从小便而解;柴胡疏肝,改善肝脏疏泄功能,促进胆汁排除;“肝体阴而用阳”,加用红枣以充肝血,以增强肝用;近世关幼波^[6]认为血瘀与湿邪互结是黄疸反复难愈的主要原因,提出“治黄必治血”等观点,所以用药中加入赤芍、丹皮、丹参等活血药物;加以党参、茯苓健脾化湿;调以甘草之甘,俾苦寒之品损伤脾胃之气。

在患者疾病后期,黄疸消退明显,但是仍有乏力等症状,考虑患者病情一度危重,损伤脾胃、久病耗伤气血,所以在利湿退黄的基础上加用参苓白术散加减以健脾化湿,滋补后天之本以使患者生化有源,进而促进疾病的痊愈。

患者经过中西医结合治疗救治成功,更加坚定了我们对于中医治疗疑难杂症及危急重症的信心。

回顾该患者的主要发病原因为病后自行服用大量药物,在生活中自行用药须注意服药安全,不得超说明书剂量服用药物,同时也要尽量避免同时服用多种药物。我国人口基数大,且公众健康教育不到位及临床医师对药物性肝损害认识不到位导致我国的药物性肝损害患者呈上升趋势^[7]。据统计能够引起药物性肝损伤的药物有 1100 多种,在我国药物性肝损伤发病率呈上升趋势,且研究显示 DILI 给患者及全社会带来了严重的经济损失,所以我们医务人员临床工作中要注意用药安全问题^[8]。细微中发现问题,同时积极运用中西医结合的方案能够在解决问题的同时减轻患者的经济负担。

参考文献

[1] 鲍中英. 药物性肝损伤的发病机制[J]. 中华临床医师

- 杂志(电子版),2015,9(19):3485-3487.
- [2] 聂巍,范作鹏,梁珊,等.北京地区 27 例药物性肝衰竭临床分析[J].北京医学,2015,37(12):1130-1133.
- [3] 郑册,卓蕴慧.对乙酰氨基酚引起的肝衰竭[J].肝脏,2015,20(10):827-828,835.
- [4] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J].中华肝脏病杂志,2013,21(3):177-183.
- [5] 徐艳,张涛,谭元生,等.中药灌肠治疗肝衰竭用药规律的研究[J].中西医结合肝病杂志,2017,27(1):20-22.
- [6] 吕媛媛,薛博瑜.关幼波治疗慢性肝病经验[J].河南中医,2013,33(4):521-522.
- [7] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组.药物性肝损伤诊治指南[J].中华肝脏病杂志,2015,23(11):810-820.
- [8] 杨翠翠,张丽霄,秦静静,等.从不同决策主体角度测算分析药物性肝损伤的相关成本[J].中国药房,2017,28(8):1023-1026.

网上投稿注意事项

本刊采用远程投稿处理系统,请登录“www.whuhzss.com”投稿。注册用户名上传文章后,投稿系统一旦收到稿件,即自动发回“收稿回执”并通知编号。作者可根据此编号上网查询稿件处理情况。凡寄给个人的稿件,本刊一律不予受理。凡通过 E-mail 投寄的稿件均不算正式投稿。

请另寄纸质稿件存档。纸质稿件一份为计算机打印稿,要求字迹清楚,附单页标注第一作者联系电话(手机)及 E-mail。英文摘要及参考文献应隔行打印。特殊文种、上下角标符号、字母大小写及需排斜体等应予注明。照片图要求有良好的清晰度和对比度,不可用复印件,黑白图、彩色图(要求刊印彩色图者需另附彩色图印刷工本费)均可;图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上,不要直接写在图片上,每幅图片的背面应贴上标签,注明图号、作者姓名及图的上下方位,图片不可折损。线条图应墨绘在白纸上,以计算机制图者应提供激光打印图样。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图中各种标志均应打印。每幅图、表各占 1 页,并连带图、表说明集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后顺序连续编码。

来稿均须附单位推荐信及 50 元审稿费。推荐信应注明稿件无一稿多投、不涉及保密、署名无争议等内容。作者中如有外籍作者或论文系作者在国外进修、学习、工作后撰写,还应附有国外所属工作单位同意在本刊发表的函件。

本刊再次强调:在审阅中的稿件,作者如欲改投他刊,请立刻与本刊联系说明原因,如发现一稿多投的情况,视为学术不端,我们将严肃处理,通报所有相关杂志和该作者单位,并予以披露。本刊一般不退原稿,请作者自留底稿。

如有疑问,请拨打编辑部电话咨询,咨询电话:(027)85726342-8821。