

中药临床药师参与 1 例结直肠癌患者急性药物性肝损伤的药学监护

蓝鲜艳¹, 柳 芳², 李 学^{2*}

(1. 柳州市中医医院, 广西 柳州 545001; 2. 中日友好医院, 北京 100029)

摘要: **目的** 探讨中药临床药师在临床治疗及不良反应预防中的作用。**方法** 通过中药临床药师参与 1 例结直肠癌患者药物性肝损伤的治疗过程, 进行用药重整和相关用药分析, 分析不良反应发生原因, 并进行用药监护。**结果** 治疗期间中药临床药师全程参与, 协助主管医师分析肝损伤原因, 制订调整治疗方案, 最终患者肝功能恢复正常。**结论** 中药临床药师善于从药物剂型、相互作用、不良反应中发现问题和解决问题, 不但可提高药物治疗作用, 而且能增加患者依从性。

关键词: 中药临床药师; 结直肠癌; 药物性肝损伤; 用药监护

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)02-0563-03

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.02.057

药物性肝损伤是指由各类处方或非处方的化学药物、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所引发的肝损伤^[1], 为导致急性肝功能衰竭的首要原因^[2], 其涉及范围广泛, 临床表现多变^[3], 大多数患者仅有血清 ALT、AST、ALP、GGT 等肝脏生化指标不同程度的异常升高, 部分可伴有食欲减退、厌油腻、恶心、呕吐等消化道症状, 轻者停药后可自行恢复, 重者因肝功能衰竭危及生命^[4-5]。因此, 中药临床药师在临床工作中应参与药物治疗过程, 协助临床主管医师制订用药方案, 尽量减少药物性肝损伤。本研究就中药临床药师参与 1 例结直肠癌患者出现药物性肝损伤的药学监护进行分析, 以期提高临床疗效, 减少或避免药物不良反应发生, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 基本情况 患者吴某, 54 岁, 身高 170 cm, 体质量 70 kg, 2019 年 1 月因大便带血、排便习惯改变 6 个月而在当地医院进行肠镜检查, 发现乙状结肠交界处可见环周菜花样肿物突出, 病理确诊乙状结肠癌。2019 年 6 月 14 日, 患者在腹腔镜下行直肠癌根治术, 术后病理检查发现(直肠)中分化腺癌、区域淋巴结转移, 在 2019 年 7 月 8 日为求下一步诊治而再次入院。患者无药物及食物过敏史, 临床诊断为直肠、直乙交界中分化腺癌(pT2N1M0 IIIA 期); 乙状结肠管状腺癌; 直肠术后。

1.2 病程与治疗过程 2019 年 7 月 8 日患者为行化疗方案入院治疗, 当日按中西医结合肿瘤内科常规治疗计划, 完善血常规、血生化、肿瘤标志物相关检查, 根据《中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南》(2018.V1)推荐行XELOX 一线化疗方案(第 1 天, 静脉滴注奥沙利铂

130 mg/m²; 第 1~14 天, 口服卡培他滨 850~1 000 mg/m², 每天 2 次)。2019 年 7 月 29 日入院拟行化疗方案时, 查肝功能指标异常升高, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)123 IU/L, 天冬氨酸氨基转移酶(AST)51 IU/L, 住院护肝治疗 5 d, 院外服用双环醇片、水飞蓟宾葡胺片护肝治疗。2019 年 8 月 18 日查肝功能指标正常, 次日因感冒服用复方氨酚烷胺、金银花冲剂、吗啉呱片 3 种药物, 2019 年 8 月 21 日查肝功能指标, 丙氨酸氨基转移酶 188 IU/L, 天冬氨酸氨基转移酶 212 IU/L。2019 年 8 月 22 日复查肝功能指标, 丙氨酸氨基转移酶 167 IU/L, 天冬氨酸氨基转移酶 167 IU/L。继续按原方案护肝治疗 10 d, 肝功能指标恢复正常。2019 年 9 月 6 日按 XELOX 方案行第 2 次化疗, 辅助治疗药物较前停用鸦胆子油乳注射液、华蟾素片、中药汤剂。住院期间患者使用药物见表 1。

2 急性药物性肝损伤的关联性分析

本研究根据国家药品不良反应中心提供药品不良反应/事件分析的思路^[6]及《药物性肝损伤诊治指南(2015 版)》^[7]提供判断药物性肝损伤的因果关系及类型, 结合患者生化指标及用药情况, 判断很可能是急性药物性肝损伤。

2.1 鸦胆子油乳注射液 鸦胆子油乳注射液主要成分为鸦胆子油, 是鸦胆子活性物质之一, 鸦胆子归大肠、肝经, 对肝脏功能有一定影响, 而且说明书提示它可能具有肝功能损害, 为已知不良反应。康莱特注射液、华蟾素片能诱导 CYP3A4 酶, 而鸦胆子油乳注射液可抑制 CYP3A4 酶, 当它们联合使用时对该酶可能有影响, 进而增加该制剂发生肝毒性^[8]。该病例患者第 1 次化疗期间使用鸦胆子油乳注射液, 肝功能指标异常升高, 而第 2 次化疗期间没有使

收稿日期: 2019-12-10

作者简介: 蓝鲜艳(1987—), 女, 主管中药师, 从事中药安全合理使用研究。Tel: (0772) 3357360, E-mail: 1098906534@qq.com

* 通信作者: 李 学(1964—), 女, 硕士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 从事中西医结合肿瘤治疗的基础和临床研究。Tel: (010) 84205733, E-mail: dili77@aliyun.com

表 1 住院期间患者使用药物

药物	第 1 次住院(2019 年 7 月 8 日 至 2019 年 7 月 15 日)	第 2 次住院(2019 年 7 月 29 日至 2019 年 8 月 2 日)	第 3 次住院(2019 年 8 月 21 日至 2019 年 8 月 22 日)	第 4 次住院(2019 年 9 月 6 日至 2019 年 9 月 10 日)
注射用核糖核酸Ⅱ	有	有	有	有
脱氧核苷酸钠注射液	有	有	有	有
注射用重组人白介素-2	有	有	有	有
康莱特注射液	有	有	有	有
鸦胆子油乳注射液	有	无	无	无
注射用奥沙利铂	有	无	无	有
卡培他滨片	有	无	无	有
盐酸甲氧氯普胺注射液	有	无	无	有
注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	有	无	无	有
华蟾素片	有	无	无	无
参丹散结胶囊	有	有	无	有
乌苯美司胶囊	有	有	无	有
中药汤剂	有	无	无	无
双环醇片	无	有	有	有
水飞蓟宾葡甲胺片	无	有	有	有
注射用还原型谷光甘肽	无	有	无	有

用，肝功能指标恢复正常。鸦胆子油乳注射液与急性药物性肝损伤的关系符合不良反应判断原则，即该药已知的不良反应类型、用药与不良反应的出现有合理的时间顺序、停药后不良反应消失，故判断为很可能。

2.2 复方氨酚烷胺片 2019 年 8 月 18 日该病例患者到当地医院复查肝功能指标，发现均转为正常，次日由于感冒，自行服用复方氨酚烷胺片、金银花冲剂、吗啉呱片。2019 年 8 月 21 日查肝功能指标为丙氨酸氨基转移酶 188 IU/L，天冬氨酸氨基转移酶 212 IU/L，而 2019 年 8 月 22 日复查两者均为 167 IU/L，由此判断用药与不良反应有合理时间顺序。目前，尚未查到金银花冲剂、吗啉呱片发生肝损伤的资料，而许娟等^[9]报道复方氨酚烷胺片由于个体敏感性差异，易造成药物蓄积中毒，导致肝功能损害，为已知不良反应，符合该药已知的不良反应类型。根据不良反应判断原则，判断为复方氨酚烷胺与急性药物性肝损伤的关系为可能。

2.3 化疗 根据《中国临床肿瘤学会（CSCO）结直肠癌诊疗指南》（2018. V1），该病例患者进行 XELOX 化疗方案，治疗方式合理。奥沙利铂常见不良反应包括神经毒性、过敏、血液毒性、肾毒性、心脏毒性，以前两者为主，卡培他滨等氟脲嘧啶类药物常见不良反应有皮肤色素沉着、口腔溃疡、腹泻、手足综合征等，但两者均无肝损伤报道，而且第 2 次化疗继续使用两者时也未出现肝损伤。根据不良反应判断原则中的“继续用药是否加重或持续不良反应”，判断化疗与急性药物性肝损伤的关系为不可能。

3 药学监护

3.1 中草药相关肝损伤 中华中医药学会肝胆病分会及中华中医药学会中成药分会联合修订的《中草药相关肝损伤临床诊疗指南（2016 年版）》^[10]提出，中草药相关肝损伤的影响因素包括中草药、临床使用不合理、患者机体、中西药联合应用问题。当出现中草药相关肝损伤时，其治疗

原则包括停药、药物治疗等，进展至肝衰竭或肝功能失代偿时可考虑人工肝支持，必要时行肝移植，其中药物治疗包括保肝药物、中医辨证论治、糖皮质激素。该病例患者使用参丹散结胶囊，与中药汤剂中的黄芪、白术、清半夏成分重复，总剂量超过《中国药典》规定单味药的最高剂量。由于中药用法用量错误可导致不良反应，故中药临床药师应持续监测患者出现肝损伤是否与这黄芪、白术、清半夏用法用量错误有关。

3.2 化疗药物给药顺序、贮存、不良反应 化疗药物的给药顺序应遵循三个原则，即相互作用原则、细胞动力学原则、刺激性原则^[11]。Koizumi 等^[12]发现，奥沙利铂与卡培他滨联用时先给前者，再给后者，可提高有效率、中位生存期，并且前者应遮光、密封贮存，故提醒护士在静脉滴注时应使用遮光输液管或其他遮光材料，以保持药品稳定性。同时，中药临床药师应在治疗过程中监测给药顺序、贮存不当时，是否会产生新的不良反应。

奥沙利铂常见的不良反应为神经毒性、过敏，而卡培他滨常见的不良反应为皮肤色素沉着、手足综合征等。因此，中药临床药师应告知患者化疗期间切勿接触冷水，不可进食冷物 and 水果，注意保暖，保持局部干爽，避免剧烈运动或暴露于高温环境；针对神经损伤不良反应，中医药治疗原则是使用老鹳草、红花、制川乌等泡洗方，以温经、活血、通络为治则。

2018 年版《化疗所致恶心呕吐全程管理上海专家共识》指出，奥沙利铂应用于消化道肿瘤化疗时为高度致吐风险，预防方案为奥氮平联合地塞米松和 5-HT3 RA 三联疗法，而该病例患者使用盐酸甲氧氯普胺注射液+注射用甲泼尼龙琥珀酸钠以预防恶心呕吐。因此，中药临床药师应监测患者呕吐症状，若以上不良反应加重，则建议按专家共识意见用药，或使用具有止呕作用的半夏、生姜、连翘、旋覆花等中药。

3.3 多种药物联合治疗的疗效及安全性 恶性肿瘤的辅助治疗药物包括中成药、免疫调节剂（如人免疫系统产物等）等^[13]，但它们在增加疗效的同时也容易发生较多的严重不良反应。本病例患者联合使用康莱特注射液、华蟾素片、鸦胆子油乳注射液，三者对 CYP3A4 酶的作用机制相反，易对肝功能造成影响。因此，中药临床药师注意监测肝功能，及时对症处理，避免不良反应发生。

3.4 重视患者用药诉求，提高患者用药依从性 治疗期间，中药临床药师应针对患者的疑虑，与本人及其家属沟通，进行用药教育，可提高依从性^[14]，并且选用合适的药物剂型和规格也是提高患者用药依从性的重要因素^[14]。康莱特注射液、鸦胆子油乳注射液这些高浓度药物在静脉滴注时，常因其高渗透压特性易引起外渗或静脉炎，造成患者疼痛不适，需注意监测。另外，若康莱特注射液静脉滴注出现外渗，则建议改用口服剂型以避免输液引起疼痛，或用 50% 硫酸镁湿热敷，双柏散、新鲜马铃薯片、丝瓜络炭加蜂蜜外敷，云南白药、京万红软膏外擦患处，通过消炎、通络、止痛作用来达到疗效^[15-16]。

4 讨论

本研究显示，中药也可能发生不良反应，但只有部分得到证实和重视，故中药临床药师应运用传统的中医、中药和现代中药学知识^[17]，密切结合患者临床状况制定用药方案，监测用药过程。针对老年人、语言障碍者、听力损伤者、非本人用药者等特殊患者^[18]，临床中药师也应加以关注，例如肿瘤患者化疗期间使用静脉化疗药物和辅助药物时，尽管输液时间长也不能调快滴速，因为滴速过快可能会增加不良反应^[19]；康莱特注射液、鸦胆子油乳注射液等油乳状液体可因滴速过快而产生静脉炎。同时，应告知患者同一中药可能会有不同剂型，例如康莱特注射液、康莱特软胶囊的主要成分是薏苡仁油，通过静脉途径给药，吸收快；康莱特软胶囊的主要成分也是薏苡仁油，静脉给药速度较口服吸收快，但易产生静脉炎。另外，薏苡仁入汤剂时薏苡仁含量和效果与中成药的差异尚无研究，应根据患者需求选择适宜剂型。

康莱特注射液与鸦胆子油乳注射液联合使用时可竞争 CYP3A4 酶^[8]，目前未能排除含薏苡仁的中药汤剂和后者合用时是否会增加肝功能损伤，故患者每次就诊时应主动告知医生正在服用药物，以避免联用不当。同时，多种药物合用时需及时监测血药浓度^[20]，虽然目前中药尚未开展血药浓度测定，但可监测主要成分常见的不良反应，例如按常规剂量联用血栓通胶囊和三七粉时可观察后者及其制剂常见的皮肤损害不良反应^[19]，必要时停药或减量处理；本研究患者使用的参丹散结胶囊和中药汤剂中重复使用黄芪、白术、清半夏，它们均入脾经，虽然超剂量使用对脾功能的影响未见报道，但也应密切监测临床使用情况。

综上所述，中药临床药师用药指导可较好提高患者的用药依从性，虽然目前存在一定程度的指导障碍，但可继续加强专业学习，这能更好地为患者用药安全保驾护航。

参考文献：

[1] 赵红, 谢雯. 药物性肝损伤的治疗现状[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(11): 804-806.

[2] 陈成伟. 药物性肝损伤研究进展[C] //第四届全国病毒性肝炎慢性化、重症化基础与临床研究进展学术会议论文汇编. 贵阳: 中华医学会, 中华医学会感染病学分会, 2014: 40-42.

[3] 胡姗姗, 石卫峰, 戚晨冬, 等. 一例胆汁淤积型药物性肝损伤患者的病因分析与药学监护[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(3): 312-316.

[4] 中华医学会肝病学分会 (Chinese Society of Hepatology, CMA) 药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南 (2015 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752-1768.

[5] 徐霜, 胡金凤, 楚世峰, 等. 药物性肝损伤的研究进展[J]. 中国医药指南, 2013, 11(21): 89-91.

[6] 杜丽华. 关于药品不良反应与损害事件的思考[J]. 中国药房, 2007, 18(23): 1761-1764.

[7] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 肝脏, 2015, 20(10): 750-767.

[8] 余彬. 9 种抗肿瘤中药注射液对大鼠 CYP3A4 酶代谢的影响及消癌平注射液与多西紫杉醇药动学相互作用的研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2017.

[9] 许娟, 高林, 肖卫. 复方氨酚烷胺导致肝功能损害 1 例[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(15): 188-189.

[10] 肖小河, 李秀惠, 朱云, 等. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(5): 835-843.

[11] 胡夕春, 蔡扬, 杨新苗, 等. 肿瘤化疗用药方法的研究进展[J]. 世界临床药物, 2005, 26(11): 646-649; 654.

[12] Koizumi W, Kurihara M, Hasegawa K, et al. Sequence-dependence of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced and recurrent gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2004, 12 (3): 557-561.

[13] 李东锋, 王轶睿, 张华, 等. 临床药师对 1 例晚期癌痛患者的药学监护和体会[J]. 中国药房, 2014, 25(2): 182-184.

[14] 王伟兰, 朱曼, 郭代红, 等. 临床药师开展患者用药教育的模式探讨[J]. 中国药物应用与监测, 2012, 9(5): 275-277.

[15] 陈智娟. 双柏散外敷治疗静脉炎的临床疗效分析及护理措施探讨[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(8): 143-144.

[16] 李华, 肖蕊玲. 康莱特静脉滴注引起静脉炎 58 例分析[J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(7): 928.

[17] 陆进, 杜守颖. 中药临床药师基本技能与实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.

[18] 魏建兰, 杨木英. 特殊患者的用药指导技巧[J]. 海峡药学, 2011, 23(12): 272-274.

[19] 徐冬英, 黄海滨. 三七及其制剂的不良反应分析[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(18): 1465-1468.

[20] 张文娟, 罗宇, 马瑛, 等. 用药指导过程中常见的伦理学问题及对策探讨[J]. 中南药学, 2018, 16(12): 1792-1795.