

的同时,并发症的发生率较前减低。蝮蛇咬伤与竹叶青咬伤都存在凝血功能异常机制,故本研究采用低分子肝素联合常规治疗方法,发现相对于常规疗法,联合低分子肝素治疗的病人VAS评分更低及住院时间观察组要短于对照组( $P<0.05$ );PLT明显高于治疗前、凝血功能改善优于治疗前, $P<0.05$ ,本研究中低分子肝素钠使用时机选择在发病24 h内,病人处于发病早期(高凝期)、纤维蛋白降解产物(FDP) $\geq 10$  mg、D-二聚体 $\geq 5$  mg/L、FIB $>1.3$  g/L,并且无任何活动性出血。结果发现,低分子肝素治疗组并未增加病人的出血危险,反而出血风险明显下降( $P<0.05$ )。考虑与低分子肝素钠早期干预,从而阻断血管内病理性凝血相关。本研究中低分子肝素组病人炎症指标及心肌损伤标志物改善均优于治疗前( $P<0.05$ )。并发症方面,采用低分子肝素治疗的并发症发生率(32.5%)明显低于常规治疗(87.5%), $P<0.05$ 。考虑均与病人凝血功能改善后,机体微循环状态好转有关。但本研究有不足之处即病例数偏少,以及低分子肝素钠使用的确切时机仍尚须大规模高质量随机对照研究来进一步证实。

综上所述,低分子肝素钠联合抗腹蛇毒血清治疗重症蝮蛇咬伤病人,不仅可以提高治疗效果,还能减少并发症的发生,值得临床应用。

## 参考文献

- [1] 严张仁,潘俊卿,胡香君,等.近2年南昌市及周边地区毒蛇咬伤流行病学调查[J].蛇志,2020,32(1):19-22.
- [2] 中国蛇伤救治专家共识专家组.2018年中国蛇伤救治专家共识[J].中华急诊医学杂志,2018,27(12):1315-1322.
- [3] 张建波,闫乐媛,孙荣距,等.北方地区蝮蛇咬伤致DIC样综合征的临床研究[J].临床急诊杂志,2012,13(2):80-82,85.
- [4] 侯杰,陈晓旗,李馨,等.五炭煎剂对竹叶青蛇咬伤致DIC患者凝血机制的影响[J].中医药临床杂志,2020,32(12):2306-2308.
- [5] 杨德玉,王凯,李晗,等.蛇伤膏治疗蝮蛇咬伤的疗效分析[J].标记免疫分析与临床,2020,27(3):436-439.
- [6] 蒋华晓,宾文凯,吴小林,等.蝮蛇咬伤患者外周血SOD、MDA、NLR的变化及临床价值[J].中华急诊医学杂志,2020,29(12):1630-1632.
- [7] 杨敏,袁丞达,曾武城.中药蛇伤散联合温针灸治疗蝮蛇咬伤肢体肿胀的临床观察[J].浙江临床医学,2021,23(1):75-77.
- [8] 陈海东,陶菊,龚旭初,等.红光照射联合七叶一枝花酊外用治疗蝮蛇咬伤的临床研究[J].中国中医急症,2020,29(5):810-812.
- [9] 郑志鹏,郁毅刚,吴燕生,等.应用低分子肝素钠治疗重型和危重型竹叶青蛇咬伤的真实世界研究[J].中华危重病急救医学,2020,32(5):601-604.
- [10] 吴红涛.季德胜蛇药片联合龙葵浸膏治疗蛇咬伤的疗效观察[J].上海医药,2018,39(z1):25-27.

(收稿日期:2022-03-09,修回日期:2022-04-25)

引用本文:张贺,毛峻琴,屈茹楠,等.基于1例首乌藤致药物性肝损伤病例报告的临床药学服务模式研究[J].安徽医药,2022,26(8):1682-1687.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.08.047.

◇ 医院药学 ◇



# 基于1例首乌藤致药物性肝损伤病例报告的 临床药学服务模式研究

张贺,毛峻琴,屈茹楠,顾圣莹

作者单位:上海交通大学附属第一人民医院临床药学科,上海200080

通信作者:顾圣莹,女,副主任药师,研究方向为临床药学,Email:gasy15815@163.com

基金项目:国家自然科学基金项目(81702713)

**摘要:** 目的 以1例首乌藤致药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的病人为例,探讨临床药师为药源性疾病病人提供药学服务的切入点和服务模式。方法 临床药师通过药学问诊,采用RUCAM因果关系评分法分析可疑药物首乌藤和肝损伤的相关性;病人住院期间,临床药师参与保肝治疗方案的优化与制定,监护用药疗效与不良反应,开展用药教育,保障病人治疗效果与用药安全性,开展分别针对医生与社会大众的药物科普宣教,避免和减少首乌类药源性疾病的发生。结果 病人经过保肝治疗后,肝功能明显好转并出院,出院两周后门诊随访肝功能基本恢复正常。结论 临床药师利用自己的专业特长,以药物重整、医嘱审核、合理用药指导、用药监护、用药教育以及科普宣传六项临床药学服务为切入点,全程参与1例首乌藤致DILI病人的药物治疗,探索了真正以“病人为中心”的临床药学服务模式,期望为今后临床药师在药源性疾病上的药学服务工作方向和重点提供依据。

**关键词:** 药物性肝损伤; 何首乌属; 蒽醌类; 临床药师; 药学服务

# Study on clinical pharmaceutical care model based on a case report of DILI caused by *Caulis Polygoni Multiflori*

ZHANG He, MAO Junqin, QU Runan, GU Shengying

Author Affiliation: Department of Clinical Pharmacy, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

**Abstract:** **Objective** To discuss the entry point and service mode for clinical pharmacists in providing pharmaceutical care for patients with drug-induced diseases based on a case analysis of DILI caused by *Caulis Polygoni Multiflori*. **Methods** The clinical pharmacist interrogated patients based on their past drug use, analyzed the correlation between the suspicious drug and liver injury by using the RUCAM causality score method; During the patient's hospitalization, the clinical pharmacists participated in the optimization and formulation of liver-protecting treatment plan, monitored the efficacy and adverse reactions of medication and carried out medication education to ensure the treatment effect and medication safety. They also carried out drug knowledge education for doctors and the public in order to reduce and avoid the occurrence of such drug-induced diseases. **Results** After liver protection treatment, the patient's liver function improved significantly and was discharged from hospital. At two weeks after discharge, the patient's liver function basically returned to normal. **Conclusions** Clinical pharmacists make use of their professional expertise to participate in the whole-process clinical pharmaceutical care through the starting point of pharmaceutical care, such as medication reorganization, medical order review, medication guidance, medication monitoring, medication education and popular science publicity. The "patient-centered" mode of clinical pharmaceutical care was explored, which is expected to provide a basis for the direction and focus of clinical pharmacists' pharmaceutical care work on drug-induced diseases in the future.

**Key words:** Drug-induced liver injury; Fallopi; Anthraquinones; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

中药是中华文明瑰宝,凝聚中华民族几千年的健康养生理念及其实践经验,在临床治疗中发挥着举足轻重的作用。但是,由于中药本身的成分复杂性和不可预测的药物机体相互作用,中药药源性疾病在临床应用中较为常见,以药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)为例,一项全国回顾性研究表明,中国DILI的年发生率为23.80/10万人,其中引起肝损伤的药物占比最高的是各类保健品和传统中药(占26.81%)<sup>[1]</sup>,由此可见,做好中药药源性疾病防治工作非常重要。

临床药师作为医疗团队中重要的一员,是中药药源性疾病防治工作的主力军,但目前临床上缺乏针对中药药源性疾病的药学服务指引,因此本研究以1例首乌藤致DILI的药源性疾病病例为代表,从临床药师开展的DILI的判定、参与治疗方案制定、药学监护与用药教育等多个药学服务环节,来探讨临床药师在参与DILI中的切入点,以期在新的医改背景下,实现药师的工作模式的真正转型,参与临床的治疗,最大地发挥药师的作用。

## 1 临床资料

女,47岁,体质量62 kg,于2019年11月27日无明显诱因下出现皮肤巩膜黄染,伴尿色加深呈茶色,胃纳欠佳,无发热、腹痛,无恶心、呕吐。2019年12月11日来上海交通大学附属第一人民医院消化科门诊就诊,辅助检查:腹部B超示胆囊切除术后,生化指标示肝功能异常(表1),门诊给予口服保

肝药物(表2)治疗5 d,未见好转。2019年12月16日因黄疸加重,尿色呈深茶色,为进一步治疗收住院。入院查体:体温37℃,脉搏70次/分,呼吸18次/分,血压139/80 mmHg,神志清楚,发育正常,回答切题,自动体位,全身皮肤黏膜可见黄染,巩膜有黄染,无肝掌,全身浅表淋巴结无肿大。辅助检查:电脑多导联心电图示窦性心律,上腹部MRI增强提示肝内外胆管未见扩张,上腹部胆道MRI平扫未见明显异常。血常规:白细胞、C反应蛋白等感染指标正常,甲胎蛋白、癌胚抗原及糖类抗原等肿瘤指标均在正常值范围内。甲肝、乙肝、戊肝、铜蓝蛋白、抗核抗体(ANA)、抗线粒体抗体(AMA)等自身抗体均为阴性。因此可排除病毒性肝炎、自身免疫性肝炎及其他原因导致的肝损伤。

临床药师在病人入院当天,对其进行药物重整(重整记录表见表2),得知病人既往无肝脏病史,也无吸烟、饮酒和毒物接触史,因睡眠障碍,曾于2019年11月13日自行购买一种中草药煎剂(具体方药见表2)进行睡眠障碍的调理,根据文献检索及DILI因果关系的评估结果,推测首乌藤为可疑致DILI药物,据此医生通过排他性诊断该病人为DILI,肝细胞损伤型,急性,RUCAM 8分(极可能),严重程度3级。临床药师在医药联合查房时,建议医生嘱病人停用首乌藤,并提出病人初始保肝方案(表3)中联用三种抗炎保肝类药物不合理,建议停用双环醇,医生采纳临床药师建议。

病人住院治疗 14 d 后,各项肝功能监测指标呈下降趋势(表 1),黄染减轻,准予出院并出院带药(表 3),嘱其门诊定期随访。出院 14 d 后(2020 年 1 月 22 日),门诊复查病人肝酶指标已在正常值范围内,肝功能基本恢复正常(表 1)。

## 2 临床药师提供的药学服务之切入点

### 2.1 药物重整与 DILI 因果关系分析

病人入院后,临床药师通过药学问诊,了解病人既往无病史,也无慢病用药史及其他保健品使用史等;入院前近 2 月睡眠欠佳,经乡邻推荐于 2019 年 11 月 13 日前往当地诊所自行购买含首乌藤的中草药煎剂进行睡眠障碍的调理(具体方药见表 2),因此临床药师将方中 14 味单味药的肝毒性进行文献检索发现方中首乌藤有 DILI 的报道<sup>[2-4]</sup>。

首乌藤系蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥藤茎,近年来,国内外关于何首乌引起的 DILI 的报道较多<sup>[5-6]</sup>,但首乌藤作为何首乌的同种植物不同药用部位,亦被证实可致 DILI<sup>[7]</sup>。根据中药毒性物质基础研究,大部分学者认为二苯乙烯类和蒽醌类成分是何首乌致 DILI 的物质基础<sup>[8]</sup>,罗益远等<sup>[9]</sup>以同基源不同入药部位何首乌和首乌藤为研究对象,采用 UPLC-TQ/MS 技术测得何首乌和

首乌藤中二苯乙烯类成分的总量分别为 26.135、15.307 mg/g,蒽醌类成分的总量分别为 15.608、10.034 mg/g,证实首乌藤含有与何首乌相同的毒性成分,虽然含量相对较低,但长期大剂量服用亦会引起 DILI。

根据临床流行病学分析,何首乌类药物服用剂量和时间与肝损伤发生与否无明显依赖关系,提示何首乌类药物肝损伤为特异质型,与特异质肝损伤免疫应激一致,即当机体免疫处于过度活化时,何首乌类药物中的免疫增强物质如反式二苯乙烯苷(trans-SG)能进一步促进机体免疫反应,使肝脏对何首乌类药物中的肝损伤易感成分如顺式二苯乙烯苷(cis-SG)和/或大黄素-8-O-β-葡萄糖苷(EmG)的敏感性增强,出现免疫炎症因子过表达,从而诱发免疫特异质型肝损伤<sup>[10]</sup>,因此,考虑本例病人个体体质可能对首乌藤较敏感,同时因睡眠障碍导致的机体免疫功能紊乱<sup>[11]</sup>,服用首乌藤后而诱发的特异质型 DILI。

根据何首乌类药物致 DILI 的临床特征研究,何首乌类药物及部分相关制剂导致的 DILI,临床分型以肝细胞损伤型多见(90% 以上)<sup>[12]</sup>。根据国际医学理事会(CIOMS)制定的标准,病人入院首次测定

表 1 首乌藤致药物性肝损伤 1 例肝功能指标检测结果

生化指标检验项目	参考值	12月11日(门诊)	12月16日	12月23日	1月6日	1月22日(门诊)
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	9~50	>1 000	768.1	490.9	72.2	27.2
天冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	15~40	>750	960.8	477.3	73.4	49.2
碱性磷酸酶/(U/L)	35~135	261	214.4	171.1	161.2	123.3
谷氨酰基转移酶/(U/L)	10~60	83	53.86	56	109.7	75.7
乳酸脱氢酶/(U/L)	120~250	1 674	354.9	262	208.5	246
总胆红素/(μmol/L)	3~22	160.2	380.2	357.8	102.1	36.8

表 2 首乌藤致药物性肝损伤 1 例药物重整记录表

治疗阶段	药物名称	用法用量	使用时间
门诊治疗前	方剂:生木杏 7 g,豆蔻仁 3 g,蜜炙甘草 10 g,大枣 10 g,太子参 15 g,当归 20 g,蒲公英 30 g,黄连 7 g,首乌藤 9 g,合欢皮 15 g,炒酸枣仁 15 g,柏子仁 15 g,金樱子 20 g,桑葚 20 g	煎煮口服,每日 1 剂,一剂 200 mL	2019 年 11 月 13 日至 12 月 17 日
门诊用药	双环醇片 多烯磷脂酰胆碱胶囊	50 mg,每日 3 次,口服 228 mg,每日 3 次,口服	2019 年 12 月 11 日至 12 月 16 日 2019 年 12 月 11 日至 12 月 16 日

表 3 首乌藤致药物性肝损伤 1 例病人药物治疗方案

治疗阶段	药物名称	剂量	频次	途径	使用时间
在院用药	复方甘草酸苷粉针 0.9% 氯化钠注射剂 双环醇片 多烯磷脂酰胆碱胶囊 熊去氧胆酸胶囊	200 mg(以甘草酸苷计) 100 mL 50 mg 228 mg 250 mg	每日 1 次 每日 3 次 每日 3 次 每日 2 次	静脉滴注 口服 口服 口服	2019 年 12 月 16 日至 2020 年 1 月 6 日 2019 年 12 月 16 日至 12 月 17 日 2019 年 12 月 16 日至 2020 年 1 月 7 日 2019 年 12 月 16 日至 2020 年 1 月 6 日
出院带药	多烯磷脂酰胆碱胶囊 熊去氧胆酸胶囊	456 mg 250 mg	每日 3 次 每日 2 次	口服 口服	2020 年 1 月 7 日至 2020 年 1 月 22 日 2020 年 1 月 7 日至 2020 年 1 月 22 日

的肝功能指标,结果计算 $ALT > 3 ULN$ ,且 $R > 5$ ,符合肝细胞急性损伤型判断标准,此外,根据《药物性肝损伤诊治指南(2015版)》DILI严重程度分级指标,该病人血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和(或)碱性磷酸酶(ALP)升高,总胆红素(TBil) $\geq 5 ULN$ ,定义该病人的DILI严重程度分级为3级,属于急性重症肝细胞损伤型,这与前期文献报道何首乌类药物致DILI的肝损伤类型是相一致的<sup>[12]</sup>。

因此,从中药物质基础、临床流行病学分析以及DILI临床特征研究三方面综合来看,病人DILI的发生很可能与服用首乌藤相关。参照《药物性肝损伤诊治指南(2015版)》推荐的RUCAM量表<sup>[13]</sup>,综合评估首乌藤与DILI的因果关系,评分情况如下:(1)从用药开始初次用药5~90 d发病(+2);(2)停药开始 $< 15 d$ (+1);(3)停药后30 d内ALT下降 $> 50%$ (+2);(4)排除组I和组II中的所有其他肝损伤原因(+2);(5)肝损伤反应未在产品介绍中标明,但曾有报道(+1);总计得8分,总分意义判定为很可能。临床药师在药物重整后,及时与临床医师交流,将病人既往用药史、DILI因果关系分析结果、首乌藤致DILI的相关文献资料反馈给临床医生,协助医生进行DILI的诊断,并共同探讨可疑致DILI药物,医生也采纳了临床药师建议,嘱病人停用该含首乌藤的中药方剂,病人采纳建议。

**2.2 医嘱审核与合理用药指导** 临床药师在查房后,登录临床药师工作平台,对病区病人的医嘱进行审核。病人入院后第2天临床医生使用复方甘草酸苷粉针、多烯磷脂酰胆碱胶囊、双环醇片3种抗炎保肝药和利胆药熊去氧胆酸胶囊药物进行治疗。根据《药物性肝损伤诊治指南(2015版)》所示,“不推荐两种以上抗炎保肝药物联合应用”治疗DILI,因为过多的保肝药物不仅不能使得病人获益反而加重病人肝脏负担。因此临床药师认为应精简保肝方案。

甘草酸制剂是《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》与《何首乌安全用药指南》均推荐的保肝药物,具有抗炎、免疫调节、降低血清转氨酶水平及改善受损的肝细胞功能的作用<sup>[14-15]</sup>,临床上可以显著缩短DILI病人ALT、TBIL水平的复常时间<sup>[16]</sup>,此外,一项回顾性研究<sup>[17]</sup>比较不同类型DILI使用不同保肝药物进行针对性治疗的效果,证实甘草酸制剂对于肝细胞损伤型肝损伤,治疗疗程最短,总有效率最高,可有效治疗DILI。因此,临床药师认为该病人的保肝方案中复方甘草酸苷应该保留。

病人在住院前已使用口服的双环醇片和多烯磷脂酰胆碱胶囊作为保肝治疗方案,前者可抑制肝

损伤后诱导的多个炎性调控因子的表达和活性,作为抗炎保肝药的药物肝损治疗,然而,通过文献研究发现刘兴等<sup>[18]</sup>报道了一例何首乌致DILI病人经双环醇治疗,虽ALT水平下降迅速,但天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平不降反升且原本正常的胆红素指标也持续升高,这与本例病人12月11日至12月16日期间服用双环醇片和多烯磷脂酰胆碱胶囊后,肝功能指标ALT、AST以及TBIL的升降情况相一致,考虑双环醇用于重度肝损的病人,可能并不能显著地减轻肝功能受损,反而其不良反应还造成病人原本脆弱的肝功能进一步损伤,因此,临床药师建议医生停用双环醇。

2017年《多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用的专家共识》中指出对于中重度DILI病人,肝功能受损持续进展,可选用多烯磷脂酰胆碱进行治疗;多烯磷脂酰胆碱作为抗炎保肝药一种,可以通过减少自由基的攻击,具有明显的抗氧化、保护和修复受损的肝细胞膜等功效的作用<sup>[19]</sup>;而复方甘草酸苷具有抗炎、类激素样作用;研究<sup>[20]</sup>表明复方甘草酸苷和多烯磷脂酰胆碱两种不同作用机制的抗炎保肝联合使用,能更快更好地稳定细胞膜,消除氧自由基,能够更大程度改善病人的肝功能损害情况,更好地发挥保肝降酶、退黄等作用。因此,临床药师最终择优考虑选择复方甘草酸苷联合多烯磷脂酰胆碱胶囊作为抗炎保肝药物的治疗。

此外,该病人胆红素水平较高,肝细胞损伤的同时伴有胆汁淤积,《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》与《何首乌安全用药指南》推荐胆红素升高者可给予促进胆汁排泌药物如熊去氧胆酸等,研究<sup>[21-22]</sup>也证实熊去氧胆酸在甘草酸制剂等的基础上可以较快地改善DILI病人肝功能,因此,临床药师认为熊去氧胆酸胶囊作为本例DILI病人利胆保肝的治疗药物是可行的。

综合以上,临床药师向医生提出用药建议,建议医生精简保肝治疗方案,同时建议医生使用复方甘草酸苷和多烯磷脂酰胆碱胶囊两种药物作为抗炎保肝,再联合熊去氧胆酸胶囊利胆治疗,医生采纳临床药师保肝治疗方案建议。

**2.3 药学监护之药物疗效与安全性** 在病人整个住院药物治疗过程中,临床药师每日参与查房,密切关注病人临床表现,特别是病人大小便颜色、皮肤巩膜黄染伴皮肤瘙痒情况,重点监护肝功能治疗,积极监测临床治疗期间可能出现的各种药品不良反应,评估病人用药的疗效与安全性。

入院第3天,临床药师在查房时观察到病人皮肤巩膜黄染未减轻,通过问诊,得知病人皮肤无痒

痒,小便仍然深茶色,大便颜色为灰色泥土样,但监测肝功能相关指标,ALT、AST、ALP、谷氨酰基转移酶(GGT)、LDH均呈下降趋势(表1),说明现有的保肝治疗方案疗效可,可继续使用。因复方甘草酸苷最常见的不良反应为水钠潴留,建议医生应定期监测电解质、血压。多烯磷脂酰胆碱胶囊与熊去氧胆酸胶囊服用后,常见腹泻等胃肠道不良反应以及皮疹等过敏反应,药学问诊后,得知病人在服药期间未出现上述涉及的相关不良反应。

入院第8天,病人皮肤黏膜黄染减轻,小便浅茶色,ALT、AST、ALP、GGT、乳酸脱氢酶(LDH)、TBil肝功能指标均显著下降,电解质水平正常,血压维持在120~140/70~90 mmHg之间,也未出现腹泻等不良反应。

入院第20天,病人皮肤与大小便颜色接近正常,病人肝功能指标较前显著下降,TBil亦从入院时310.2  $\mu\text{mol/L}$ 降至102.1  $\mu\text{mol/L}$ ,病人准予出院。临床药师通过“上海市第一人民医院药学服务公众号”对病人的院外治疗结果进行随访。病人出院第14天,门诊复查肝功能基本恢复正常,随访知病人皮肤黏膜及巩膜黄染完全消退,在院外用药期间并无不良反应发生。

在病人整个药物治疗过程中,临床药师通过医药联合查房、药学问诊、监测病人实验室指标,评估药物的疗效,监测不良反应的发生,以便于提高病人用药的有效性和安全性。

**2.4 用药教育** 系统的用药教育可以增加病人对药物治疗的认识,规范病人的药物服用方法,提高病人的用药依从性。因此,在病人入院第2天,优化保肝方案后,临床药师对病人进行两个口服药物的用药教育。叮嘱病人熊去氧胆酸胶囊早晚随餐服用,用少量水送服用;多烯磷脂酰胆碱胶囊也是随餐服用,但需要以足够的液体整粒吞服,不能咀嚼。另外,临床药师提醒护士,使用复方甘草酸苷粉针时,尽量以缓慢速度给药,并在首次用药时要特别关注是否有过敏性休克和过敏样症状(呼吸困难、潮红等)出现。

病人出院前,再次向病人交待两个口服药物使用方法及注意事项,同时告诫病人,今后最好不用或者慎用何首乌(首乌藤)及相关制剂,并提醒病人在出院后不随意自行使用除医嘱以外药物,按时服药,不随意调整用药剂量及停药,保持良好的用药依从性,以免发生药品不良反应;并和病人强调出院2周后门诊随访,复查肝功能,出院后就医时需告知就诊医生DILI病史,以避免医生在不知情的情况下开具肝毒性药物,定期随访,监测后续保肝治疗

情况。如出院后再次发生皮肤巩膜黄染、腹痛、恶心、呕吐等情况请及时就诊。

此外,给病人进行生活指导,告知日常生活中戒烟,禁酒,饮食上注意清淡、少油、低盐,低钠,避免咖啡、浓茶、辛辣刺激性食物,注意休息、适度运动,保持心情愉快。

**2.5 科普宣教** 近年来,药物性肝损伤临床病例报道的日益增多,中国估算的DILI发生率为23.80/10万人<sup>[1]</sup>,一项国内的流行病学研究表明,中药在各类导致DILI的药物中占据第一位<sup>[23]</sup>,因此临床药师在临床实践中,除了发现药源性疾病、分析引起药源性疾病的药物、优化药源性疾病的治疗方案等临床药师常规工作,还应分别针对医生和社会大众做好用药宣教。

以该病人为例,临床药师在消化内科组会,以“DILI监测与防治”为题进行了宣教,强调不管是中草药还是中成药都应该以中医的辨证施治为核心思想,力求辨证正确,避免DILI的发生,对有肝毒性的中药,医生应充分了解其毒副作用,针对病人病情,区别对待,把握好用药尺度和用量,对服用含中草药毒性制剂的病人,建议用药前做肝功能指标检测。

我国中医药文化源远流长,但部分坊间口耳相传与广告宣传给人民大众塑造了中草药“纯天然”“无毒副作用”的错误观点,而首乌类药物因为素有“乌须发、壮筋骨、固精气”的美名,被广泛用失眠多梦、血虚身痛、风湿痹痛、风疹瘙痒等病证的治疗<sup>[24]</sup>。近年来关于首乌类药物及其成方制剂诱发DILI屡屡见报,作为临床药师,有必要开展围绕首乌类药物开展药学科普活动,以提高公众安全合理用药水平。

### 3 总结

随着中药药源性疾病在临床应用中日益凸显的不良反应报道比率的上升,中药的安全性问题亦成为了临床药师的重点监护方向,本文是基于一例首乌藤致肝损伤的病例,分析探讨了临床药师在中药药源性疾病药学服务的切入点。

病人入院时,开展药物重整工作,收集病人准确地用药,再通过因果关系评估来确定肝损伤与可疑药物的相关程度,并通过文献检索探讨DILI的发生机制,为对于后续治疗药物的选择以及危险因素的预防提供指导。

病人在院时,在医生明确诊断后,临床药师应根据病人的病因结合临床表现和实验室检查,参与治疗方案的制定与优化,并在药物治疗过程中结合病人的病情变化,开展医嘱审核、药学监护、不良反

应监测等工作,做到病人住院用药全程监护。

病人出院后,临床药师根据案例中遇到的药源性问题,发挥了自身专业的优势和作用,为医生进行药源性肝病的知识宣教,为民众普及首乌类药物及其制剂引起DILI的相关药物治疗,为保障民众用药安全尽微薄之力。

从病人入院、在院、出院,临床药师通过药物重整、医嘱审核、合理用药指导、用药监护、用药教育、科普宣传等一系列药学服务,在药源性疾病的治疗与预防中发挥了重要作用,实现临床药师真正走进并深入临床,脚踏实地地开展“以病人为中心”的临床药学服务。

本文的不足之处在于属于首乌藤引起的中药药源性DILI个案报道,且前期文献检索发现尽管首乌藤与何首乌为同种植物不同药用部位,但对于何首乌引起的DILI临床报道及机制研究比较频繁,而对于由首乌藤引起的DILI临床报道及机制研究少之甚少,故本文针对我院临床发现之罕见的1例因中药首乌藤致DILI的不良反应报道,分析探讨临床药师在中药DILI中药学服务模式的切入点,以期为后期ADR监测工作的完善及药学服务实践思路的拓展提供参考。

### 参考文献

- [1] SHEN T, LIU Y, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China[J]. *Journal of Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241.
- [2] 高兰, 谭喜莹. 中药煎剂致肝功能异常的病例分析[J]. *医药导报*, 2020, 39(1): 108-111.
- [3] 王丽娟, 于海涛. 1例中草药相关肝损伤的病例分析[J]. *医药前沿*, 2018, 8(32): 335.
- [4] 张乃菊, 刘金春, 何丹, 等. 百乐眠胶囊致急性重度肝损伤中的药学实践[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(14): 1503-1506.
- [5] 常乙玲. 何首乌饮片及其制剂所致肝损伤不良反应分析[J]. *中国药业*, 2017, 26(3): 74-77.
- [6] 孙萌, 江振洲, 俞沁玮, 等. 中药何首乌肝损伤与合理用药[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(4): 175-177.
- [7] 李红品, 朱虹宇, 高兴, 等. 基于特异质大鼠胆红素相关转运体功能抑制探讨首乌藤肝损伤机制[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(18): 3591-3595.
- [8] 任红微, 石江伟, 高秀梅, 等. 何首乌致药物性肝损伤机制及致毒成分研究进展[J]. *天津中医药大学学报*, 2018, 37(5): 361-365.
- [9] 罗益远, 刘娟秀, 刘训红, 等. 同基源何首乌和首乌藤化学成分含量分析[J]. *天然产物研究与开发*, 2016, 28(7): 1035-1044.
- [10] 张乐, 柏兆方, 李春雨, 等. 制首乌中顺式二苯乙烯苷转化量与特异质肝损伤的相关性研究[J]. *药学报*, 2017, 52(7): 1041-1047.
- [11] 杨冀, 于卉影. 睡眠障碍对免疫系统及疾病影响的研究进展[J]. *转化医学电子杂志*, 2017, 4(10): 66-70.
- [12] 李瑞, 宋育林, 任晓非, 等. 药物性肝损伤的临床特点及其预后评估[J]. *安徽医药*, 2017, 21(6): 1106-1110.
- [13] 中华医学会肝病学会药源性肝病学组. 药源性肝损伤诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(11): 1752-1769.
- [14] 王颖, 韩秀萍. 甘草酸苷作用机制的研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2018, 21(1): 109-113.
- [15] XT A, YANG L A, XL A, et al. Glycyrrhizic acid ammonium salt alleviates concanavalin a-induced immunological liver injury in mice through the regulation of the balance of immune cells and the inhibition of hepatocyte apoptosis [J/OL]. *Journal of Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109481. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109481.
- [16] 余梅香, 李紫薇, 杨婉花. 甘草酸二铵制剂治疗药物性肝损害有效性与安全性的系统评价[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(4): 478-484.
- [17] 赵艳萍, 杨华, 黄艳辉, 等. 药物性肝损伤针对性治疗的回顾性分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(23): 2424-2427.
- [18] 刘兴, 李宁沙, 陈立华, 等. 何首乌致药物性肝损害经双环醇治疗反恶化1例报道[J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(5): 794-796.
- [19] 胡继新. 多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗非酒精性脂肪性肝病的效果探讨[J]. *当代医药论丛*, 2017, 15(3): 111-112.
- [20] 李强. 复方甘草酸苷联合多烯磷脂酰胆碱治疗酒精性肝病疗效分析[J]. *福建医药杂志*, 2020, 42(3): 112-113.
- [21] 李丽萍. 异甘草酸镁联合熊去氧胆酸治疗药物性肝损害的效果观察[J]. *临床医学*, 2015, 35(1): 65-66.
- [22] 施慧, 魏娟, 王震凯, 等. 住院患者药物性肝损伤病因分析及熊去氧胆酸协同治疗疗效观察[J]. *实用肝脏病杂志*, 2015, 18(1): 34-37.
- [23] 马晓, 杨坤, 杜杰, 等. 202例药物性肝损伤临床特征回顾性分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(1): 23-28, 43.
- [24] LIN L, HAO Z, ZHANG S, et al. Study on the protection of water extracts of polygoni multiflori radix and polygoni multiflori radix praeparata against NAFLD and its mechanism [J/OL]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 252: 112577. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112577.

(收稿日期:2020-12-18,修回日期:2021-02-05)