

喹诺酮类药物致肝毒性文献分析^Δ

杨金兰^{1,2*}, 王升¹, 胡伟¹, 刘如品¹, 师少军², 张玉², 伍三兰^{2#}(1.信阳市中心医院药剂科,河南信阳464000;2.华中科技大学同济医学院附属协和医院药剂科,武汉430022)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)02-0244-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.02.21

摘要 目的:了解喹诺酮类药物致肝毒性发生的特点和规律,为临床安全用药提供参考。方法:以“喹诺酮”“沙星”“肝毒性”“肝损害”“Hepatotoxicity”等为检索词,系统检索中国知网、万方、维普、PubMed等国内外数据库(检索时间均为各数据库建库起至2017年12月31日)收录的喹诺酮类药物致肝毒性个案报道的相关文献,并进行汇总与分析。结果:共收集有效文献59篇,获取喹诺酮类药物致肝毒性病例61例,涉及环丙沙星、莫西沙星、氧氟沙星、洛美沙星、诺氟沙星、左氧氟沙星、加替沙星、依诺沙星等8个品种。其中,环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星致肝毒性较多,分别为19、13、11、7例次,累积构成比达81.97%。男、女性患者比例为1.54:1,以61~80岁患者居多(共30例,占49.18%)。原患疾病为单一病种的有46例(占75.41%),以呼吸系统、泌尿生殖系统感染为主;合并其他疾病的有15例(占24.59%)。单独应用喹诺酮类药物的有31例,以环丙沙星的最多;联合用药的有30例。静脉给药的有34例,以国内病例为主。肝毒性最早出现在用药后10 min内,最晚出现用药8周后;有49例患者在用药后10 d内出现肝毒性,占80.33%。临床症状除全身乏力、恶心呕吐等外,还包括丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素等指标的异常升高。54例患者经停药或对症处理后好转,7例患者死亡。药物性肝损伤因果关系评价结果显示,极可能有关的有4例,很可能有关的有45例,可能有关的有12例。结论:喹诺酮类药物致肝毒性与药物品种、患者年龄、原患疾病、联合用药、给药途径等有关,且多发生在用药后10 d内。临床应密切关注患者的肝功能指标,加强用药监护,谨慎联合用药。

关键词 喹诺酮类药物;肝毒性;特点;文献分析

Literature Analysis of Hepatotoxicity Induced by Quinolones

YANG Jinlan^{1,2}, WANG Sheng¹, HU Wei¹, LIU Rupin¹, SHI Shaojun², ZHANG Yu², WU Sanlan²(1. Dept. of Pharmacy, Xinyang Central Hospital, Henan Xinyang 464000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regularity of hepatotoxicity induced by quinolones, and to provide reference for clinical use of drug safely. METHODS: Using “quinolone” “floxacin” “hepatotoxicity” “hepatic injury” as retrieval words, relevant literatures about hepatotoxicity induced by quinolones were retrieved from domestic and foreign databases as CNKI, Wanfang, VIP, PubMed (during database establishment to 31th, Dec. 2017). Those literatures were summarized and analyzed. RESULTS: A total of 59 valid literatures were collected, including 61 cases of hepatotoxicity induced by quinolones, 8 types of drugs as ciprofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and enoxacin. Ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and ofloxacin were the most common drugs that caused hepatotoxicity, involving 19, 13, 11, 7 cases, respectively; accumulative constitute ratio was 81.97%. The ratio of male to female was 1.54:1, and hepatotoxicity always happened at the age of 61 to 80 (30 cases, 49.18%). Primary diseases of 46 cases were single disease (75.41%), and mainly were infection of respiratory system and urogenital system. There were 15 cases of combined disease (24.59%). Thirty-one cases used quinolones alone, most of which was ciprofloxacin. There were 30 cases of drug combination. Thirty-four cases were given drug intravenously and mainly were domestic cases. The hepatotoxicity first occurred within 10 minutes after administration and at the latest 8 weeks after administration. Forty-nine patients suffered from hepatotoxicity within 10 days after medication, accounting for 80.33%. Besides general fatigue, nausea and vomiting, clinical symptoms also included abnormal elevation of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and total bilirubin, etc. Fifty-four patients were improved after withdrawal or symptomatic treatment, while 7 patients died. The results of causality evaluation of drug-induced hepatic injury showed that there were 4 probably association cases, 45 likely association cases and 12 possible association cases. CONCLUSIONS: The hepatotoxicity caused by quinolones is related to drug variety, patient's age, primary disease, drug combination and route of administration, and mostly occurs within 10 days after administration. Great importance should be

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.71403091)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0376-6251875。E-mail:978984716@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药理学、药动学。电话:027-85351703。E-mail:sanlan2000@163.com

attached to patient's liver function indexes, strengthen medication monitoring, and carefully combined use of drugs.

KEYWORDS Quinolones; Hepatotoxicity; Characteristics; Literature analysis

自喹诺酮类药物上市以来,其在抗感染治疗领域中发挥着重要的作用^[1]。该类药物因抗菌谱广、生物利用度高以及使用方便,而被临床广泛应用^[2]。喹诺酮类药物最常见的不良反应为胃肠道和中枢神经系统不良反应,但两者程度均较轻且可逆^[3]。尽管如此,仍无法避免其致严重不良反应/事件的发生,如曲伐沙星因致肝衰竭严重不良反应而被撤市^[4],提示临床应警惕该类物质所诱发的肝毒性。为全面了解喹诺酮类药物致肝毒性发生的规律及特点,笔者系统检索了国内外数据库报道的相关病例,对其发生特点及关联性进行了汇总分析,以期临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

系统检索中国知网(CNKI)、万方、维普(VIP)、PubMed等国内外数据库(检索时间均为各数据库建库起至2017年12月31日)收录的喹诺酮类药物致肝毒性个案报道的相关文献。以“沙星”“喹诺酮”“肝损害”“肝损伤”“肝毒性”“肝功能异常”“肝功能不全”“肝功能衰竭”“转氨酶升高”“黄疸”等为中文检索词,并参照美国及我国现有喹诺酮类上市品种,以“Levofloxacin”“Ciprofloxacin”“Ofloxacin”“Norfloxacin”“Moxifloxacin”“Ggemifloxacin”“Gatifloxacin”“Pefloxacin”“Enoxacin”“Lomefloxacin”“Fleroxacin”“Pazufloxacin”“Sparfloxacin”“Garenoxacin”“Sitafloxacin”“Nemonoxacin”“Hepatotoxicity”“Liver injury”“Hepatic injury”“Liver failure”“Hepatic lesion”等为英文检索词进行词组搭配检索。

纳入标准:①明确报道肝毒性可能由喹诺酮类药物所致;②患者性别、年龄、原发疾病、用药情况以及肝毒性发生时间、临床症状、实验室检查结果、转归等资料信息相对完整;③语种不限。排除标准:①未说明肝毒性可能由喹诺酮类药物引起的病例;②缺少上述纳入标准第2条中两项以上信息的病例;③重复报道的病例;④综述性文献中提到的病例;⑤药物性肝损伤因果关系评价量表(RUCAM)评分 ≤ 0 分。

1.2 方法

利用Note Express V3.0软件分类整理所有检出文献,采用双人独立检查纠错法,剔除重复文献。运用Excel 2013软件建立数据表,逐一阅读纳入文献,并详细记录患者的年龄、性别、原发疾病、喹诺酮类药物品种、使用情况、联合用药情况以及肝毒性发生时间、临床症状、实验室检查结果、处理与转归等信息,分析喹诺酮类药物致肝毒性的临床特点。采用RUCAM法对入选病例进行分型和量化评分,由1名临床药师对纳入研究的病例进行喹诺酮类药物与肝毒性关联性评价;得分 >8 分为“极可能”, $6\sim 8$ 分为“很可能”, $3\sim 5$ 分为“可能”, $1\sim 2$ 分为“不太可能”, ≤ 0 分为“无关”(病例即可排除)。

2 结果

2.1 文献检索基本情况

初始共检索到相关文献352篇,其中中文文献169篇,英文文献183篇;经查重和阅读文题及摘要后,剔除重复文献、综述、文摘、经验总结类文献、动物或细胞等基础研究文献,共得到相关文献79篇,其中中文文献49篇、英文文献30篇,全部下载全文;通过阅读全文剔除非个案报道和结局指标与纳入标准不符、实验数据重复报道的文献20篇,最终纳入有效文献(研究)59篇(项),其中中文文献39篇、英文文献20篇,获取喹诺酮类药物致肝毒性病例61例(由于同一篇文献可能涉及多个病例,故病例数大于文献篇数)。

2.2 肝毒性涉及的喹诺酮类药物品种

共涉及环丙沙星、莫西沙星、氧氟沙星、洛美沙星、诺氟沙星、左氧氟沙星、加替沙星、依诺沙星等8个品种。将纳入病例按照涉及的药物品种进行分类,并按各品种引发肝毒性例次进行降序排列,计算构成比和累积构成比,结果见表1。以涉及的药物品种为横坐标、各品种对应的例次为纵坐标作直方图;以涉及的药物品种为横坐标、以累积构成比为纵坐标作折线图,由此绘制帕累托图,详见图1。

表1 肝毒性涉及的喹诺酮类药物品种及其构成比
Tab 1 Category and composition ratio of quinolones involved in hepatotoxicity

药物品种	例次	构成比,%	累积构成比,%
环丙沙星	19	31.15	31.15
左氧氟沙星	13	21.31	52.46
莫西沙星	11	18.03	70.49
氧氟沙星	7	11.48	81.97
诺氟沙星	5	8.20	90.16
洛美沙星	3	4.92	95.08
加替沙星	2	3.28	98.36
依诺沙星	1	1.64	100

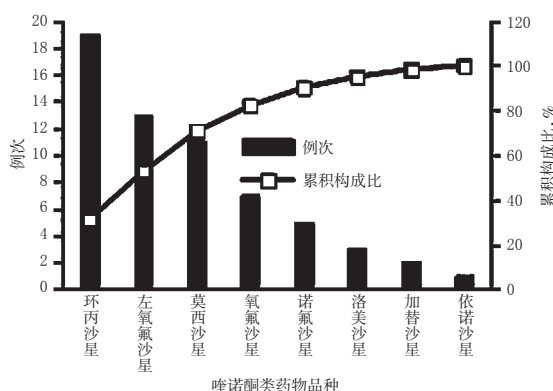


图1 肝毒性涉及的喹诺酮类药物品种的帕累托图
Fig 1 Pareto diagram of the category of quinolones involved in hepatotoxicity

由表1、图1可见,环丙沙星引发肝毒性不良反应最多,共19例次(占31.15%);随后依次为左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星;上述4种药物致肝毒性例次累积构成

比达81.97%。洛美沙星、加替沙星、依诺沙星致肝毒性的例次较少,分别为3、2、1例次。

2.3 患者性别与年龄分布

61例喹诺酮类药物致肝毒性病例中,国内报道41例,国外20例;其中男性患者37例(60.66%),女性患者24例(39.34%),男女比例为1.54:1;年龄分布在15~84岁,平均年龄为(56.3±16.53)岁,以61~80岁患者多见(占49.18%),详见表2。

表2 喹诺酮类药物致肝毒性患者的性别与年龄分布

Tab 2 Age and gender distribution of patients with quinolone-induced hepatotoxicity

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
<18	0	1	1	1.64
18~20	1	0	1	1.64
21~40	9	4	13	21.31
41~60	6	7	13	21.31
61~80	19	11	30	49.18
>80	2	1	3	4.92
合计	37	24	61	100

2.4 原患疾病

纳入研究的61例患者中,原患疾病为单一病种的有46例(占75.41%),其中呼吸系统感染28例、泌尿生殖系统感染10例、消化系统感染7例、皮肤感染1例;原患疾病为复合病种的有15例(占24.59%),其中合并呼吸系统感染9例、血液系统疾病6例、肝脏疾病4例、自身免疫系统疾病1例、精神疾病1例(由于同一患者可能罹患多种疾病,故上述合计值大于患者例数)。

2.5 用药情况

纳入研究的61例患者中,单独应用喹诺酮类药物的有31例,联合用药的有30例。其中,单独应用环丙沙星者最多,有13例;单独应用左氧氟沙星者次之,有7例;洛美沙星、依诺沙星致肝毒性的病例均为单一用药。联合用药情况较为复杂,涉及多个系统用药,其中联合使用其他类别抗菌药物8例,联合使用平喘药物6例,联合使用中成药5例(其中3例为联合使用双黄连制剂),联合使用降压药5例,联合使用利尿药4例,联合使用抗心绞痛药物4例,联合使用强心苷类药物3例,联合使用质子泵抑制剂3例,联合使用抗组胺药3例,联合使用祛痰药3例,联合使用抗血小板药物1例,联合使用抗结核药1例,联合使用H₂受体拮抗药1例,联合使用降糖药1例,联合使用甲状腺素制剂1例,联合使用免疫抑制剂1例,联合使用非甾体抗炎药1例,联合使用抗肿瘤药物1例(由于同一患者可能同时使用多种药物,故上述合计值大于患者例数)。静脉给药的有34例(国内报道32例、国外报道2例),口服给药的有18例(国内报道8例、国外报道10例),未注明给药途径的有9例(国外报道9例)。除有3例患者的给药剂量无相应描述外,其余病例的给药剂量及频次均在说明书及相关指南规定的范围内。

2.6 肝毒性发生时间

纳入研究的61例患者中,肝毒性最早出现在用药后10 min内,最晚出现在用药8周后。有40例患者在用药后5 d内发生肝毒性,累积构成比为65.57%;有49例患者在用药后10 d内出现了不同程度的肝毒性,累积构成比为80.33%,详见表3。

表3 喹诺酮类药物致肝毒性的发生时间

Tab 3 Occurrence time of hepatotoxicity induced by quinolones

肝毒性发生时间	例次	构成比,%	累积构成比,%
<10 min	1	1.64	1.64
10 min~5 d	39	63.93	65.57
6~10 d	9	14.75	80.33
11~32 d	11	18.03	98.36
>32 d	1	1.64	100

2.7 临床症状

除12例患者未描述症状或者自觉无不适症状外,其余49例患者均有明显的临床症状,包括全身乏力,恶心呕吐,纳差,尿色深黄,大便颜色黄,巩膜、皮肤黄染,右上腹压痛、胀痛,肝区疼痛,头昏,颤抖,关节疼痛、肿胀,活动障碍等。61例患者实验室检查示其肝功能指标均有不同程度的异常。其中,有53例出现丙氨酸转氨酶(ALT)升高[36.1~4 878 U/L,平均(697.39±571.78)U/L],46例出现天冬氨酸转氨酶(AST)升高[37~6 564 U/L,平均(664.98±657.33)U/L],35例出现胆红素升高,包括总胆红素[22.3~1 286.5 μmol/L,平均(156.79±137.10) μmol/L]、直接胆红素[16~250.9 μmol/L,平均(83.37±62.71) μmol/L]、间接胆红素[25~233.3 μmol/L,平均(76.07±67.06) μmol/L],29例出现碱性磷酸酶(ALP)升高[152~660 U/L,平均(297.5±117.9)U/L],23例出现谷氨酰转氨酶(GGT)升高[62~3 005 U/L,平均(483.46±467.40)U/L]。

2.8 处理与转归

所有患者均停药、换用其他抗菌药物或对症处理。其中,6例给予单纯停药处理,其余55例均停药并予保肝治疗、支持治疗。61例患者中,有54例患者经对症处理后,肝毒性症状得以缓解或者消失,7例患者经治疗无效后死亡。喹诺酮类药物肝毒性致死病例的基本情况见表4。

由表4可见,7例死亡病例中除1例为15岁患儿外,其余均为50岁以上的老年患者。其中,4例涉及联合用药,3例为单一用药(氧氟沙星2例、左氧氟沙星1例)。3例单一用药中,RUCAM评分最低7分,最高9分,分别代表肝毒性很可能或极可能与喹诺酮类药物有关。原患疾病为单一病种的2例(分别为肺部感染和尿路感染),复合病种5例(合并呼吸系统感染3例、心血管系统疾病2例、肝脏疾病2例)。54例病情缓解的患者中,22例在对症处理10 d内缓解,17例在11~30 d内缓解,15例在1个月以后才慢慢缓解,其中患者肝功能指标完全恢复

表4 喹诺酮类药物肝毒性致死病例的基本情况

Tab 4 General information of death cases of quinolones-induced hepatotoxicity

序号	性别	年龄,岁	原患疾病	治疗方案	给药途径	用法用量	肝毒性发生时间,d	RUCAM评分,分
1	女	15	伤寒伴中毒性肝炎	氧氟沙星	po	0.3 g,bid	4	9
2	女	68	冠状动脉粥样硬化性心脏病,高血压,双下肺感染	左氧氟沙星+地高辛+螺内酯+呋塞米+卡托普利+单硝酸异山梨酯+头孢西丁+心肌营养等支持疗法	ivgtt	0.4 g,qd	5	5
3	女	74	尿路感染	辛伐他汀+泮托拉唑+环丙沙星+左甲状腺素	ivgtt	0.2 g,q12 h	4	6
4	男	70	肝肿大,尿路感染	氧氟沙星	po	0.2 g,bid	3	7
5	女	53	肺部感染	左氧氟沙星	po	750 mg,qd	5	8
6	男	72	慢性阻塞性肺疾病急性加重期,类风湿性关节炎	莫西沙星+甲氨蝶呤	ivgtt	0.4 g,qd	7	6
7	男	76	脓疱病,高血压,精神分裂症	阿替洛尔+福辛普利+加替沙星+盐酸羟嗪	po	400 mg,qd	6	7

正常所耗最长时间为停药后16个月。

2.9 关联性评价

RUCAM评价结果显示,极可能有关者4例,很可能有关者45例,可能有关者12例。

3 讨论

3.1 喹诺酮类药物致肝毒性的影响因素及可能机制

目前,关于喹诺酮类药物致肝毒性的相关报道较少,且尚无定论。Zimpfer A等^[5]认为该类药物可直接诱发肝损伤,且呈剂量依赖性。Nordmann P等^[6]分别将20倍正常浓度的培氟沙星、环丙沙星和氧氟沙星作用于大鼠肝细胞,体外孵育后发现,上述3种药物对肝细胞均具有明显的毒性作用。Licata A等^[7]研究发现,药物代谢产物可能是致肝毒性的重要因素之一,当患者使用能在体内代谢生成活性中间体的药物(如替马沙星、曲伐沙星)时,其诱发肝毒性的风险更高。Xie HJ等^[8]认为,环丙沙星可在转录阶段抑制细胞色素P₄₅₀(CYP)酶编码基因,使酶活性发生改变,最终导致该酶含量最高的肝小叶第三区首先发生损害。Gulen M等^[9]认为,无法预测左氧氟沙星在不同人体内的反应,个体遗传学差异使其在转运、代谢能力及解毒功能等方面大相径庭。特异质反应并非免疫遗传反应,无预先致敏过程,而现有的检测体系因其局限性,尚难以准确预测。Goetz M等^[10]报道的1例环丙沙星致肝毒性病例中,患者的血清免疫球蛋白E(IgE)浓度显著升高,提示部分肝毒性可能由于喹诺酮类药物作为半抗原与体内相关蛋白质共价结合后,被免疫系统识别为外源性抗原,最终激活机体启动防御系统,造成自身细胞损伤。

3.2 药物品种与喹诺酮类药物致肝毒性的相关性

本研究检索发现,文献报道致肝毒性的喹诺酮类药物共计8种,每个品种诱发肝毒性的例次不尽相同。其中,环丙沙星诱发肝毒性例次最多,其次是左氧氟沙星、莫西沙星和氧氟沙星,4种药物致肝毒性累积构成比达81.97%。洛美沙星、加替沙星和依诺沙星致肝毒性较少,依诺沙星仅有1例。此外笔者发现,本研究纳入的病例中有7例死亡,其中有2例为单一使用氧氟沙星,1例为单一使用左氧氟沙星,且这3例的RUCAM评分为7~9分,提示很有可能或极有可能与上述药物有关,提示临床应警惕氧氟沙星、左氧氟沙星诱发肝毒性致死的风险。

不同品种喹诺酮类药物由于代谢和排泄途径不同,其致肝毒性发生的风险也有所差异。有研究指出,不同品种的喹诺酮类药物的代谢特点存在差异:除诺氟沙星(26%~32%随尿液以原型排出)外,其余几种药物均大部分以原型随尿液或大便排出。其中,环丙沙星部分经肝脏CYP酶代谢,可生成4种代谢产物;左氧氟沙星在体内几乎不代谢,用药48 h内,有约85%的原型药物随尿液排出;莫西沙星主要通过Ⅱ相酶代谢,经过肾脏,随胆汁/大便以原型、硫化物(M1)和葡萄糖醛酸苷(M2)的形式排出,且代谢产物M1和M2无活性、安全可耐受^[11]。结合上述3种喹诺酮类药物的代谢特点及其致肝毒性品种构成比(表1)可知,药物在肝脏代谢越多,其诱发肝毒性的风险亦越高,表明肝毒性的发生可能与药物经肝代谢产物的种类及活性有关。这提示临床在选用喹诺酮类药物进行抗感染治疗时,应充分结合药物的药理学、药效学特征和患者的病理生理状态,充分权衡利弊,保证用药的安全性。但由于本研究纳入的病例资料有限,且部分喹诺酮类药物的药动学研究也相对匮乏,故上述结论有待进一步证实。

3.3 患者性别、年龄与喹诺酮类药物致肝毒性的相关性

由表2可见,喹诺酮类药物致肝毒性患者的年龄分布较广(15~84岁),其中以61~80岁的患者最多,共计30例次,占比接近50%,提示老年患者使用喹诺酮类抗菌药物更有可能发生肝毒性。这可能跟老年患者肝脏代谢功能减退有关,提示该类人群在使用喹诺酮类药物时,应密切关注其肝功能各项指标,从最大程度上降低药物致肝毒性的发生风险。61例发生肝毒性的患者中,男、女比例为1.54:1,男性多于女性,但由于本研究收集的病例数相对较少,且缺乏不同性别患者的基线资料,故其发生率之间是否存在差异还有待进一步验证。此外值得注意的是,纳入的喹诺酮类药物致肝毒性病例中,有1例患者的年龄为15岁,而多种喹诺酮类药物说明书均指出“18岁以下人群禁用”,提示临床可能存在超说明书用药现象,应予以高度关注。

3.4 原患疾病与喹诺酮类药物致肝毒性的相关性

由于喹诺酮类药物本身的特点,使其在呼吸系统和泌尿系统感染治疗中的应用更为广泛^[12]。本研究结果显示,61例患者中,原患疾病为单一病种的有46例,且

以呼吸系统和泌尿生殖系统感染为主。值得注意的是,7例死亡病例中,原患疾病为复合病种的有5例,单一病种仅有2例。由此可见,原患疾病为复合病种可能会增加喹诺酮类药物肝毒性致死的风险,其原因可能为复合病种患者使用的药物较为复杂,更易造成肝损伤。死亡病例中有2例患者患有肝脏疾病,其中1例患者诊断为伤寒伴中毒性肝炎,住院治疗好转后准予出院,予氧氟沙星继续治疗,2周后,该患者出现乏力、纳差、尿黄等症状,再次入院诊断为急性重型肝炎,虽经积极救治,但1周后仍死于肝昏迷。另1例患者原患疾病为尿路感染伴轻度肝肿大,使用氧氟沙星治疗后出现黄疸症状,行保肝治疗无效,于14周后死于肝功能衰竭。2例患者的RUCAM分析均表明,其肝毒性致死可能与喹诺酮类药物的使用有关。由此可见,原患肝脏疾病者使用喹诺酮类药物治疗可能存在较大的肝毒性致死风险;此外,对于复合病种患者尤其是伴有肝脏疾病的患者在使用喹诺酮类药物时,应密切关注其肝功能指标的变化情况,预防不良反应/事件的发生。

3.5 用药情况与喹诺酮类药物致肝毒性的相关性

61例患者中,有30例同时联合使用其他药物,且品种众多。其中,联合使用其他类别抗菌药物的较多(有8例)。Kaye JA等^[13]研究发现,与抗菌药物单一使用比较,联合使用多种抗菌药物致肝毒性的风险更高,提示临床应谨慎联合用药。此外,各有1例患者联合使用了非甾体抗炎药(双氯芬酸)和抗结核药(异烟肼、利福平)。有研究指出在非甾体抗炎药中,双氯芬酸最易引发肝损伤,且抗菌药物与该药联合应用也会增加肝毒性发生的风险^[14];抗结核药致肝毒性发生的概率为10.58%,而与抗菌药物联用后,致肝毒性发生的概率将升至12.43%^[15]。由此可见,使用喹诺酮类药物者应尽量避免不必要的药物联用;若确有联用必要,则应尽量选择致肝毒性发生风险较低的药物,同时应密切监测患者的相关临床指标,以确保用药安全。

61例患者中,国内报道静脉给药所致肝毒性病例数(32例次)远多于国外报道(2例次),可能与国内静脉给药途径应用较为广泛相关。吴光亮^[16]研究发现,喹诺酮类药物引发的肝毒性案例中,经静脉给药的最多且更为严重,可引起患者肝肿胀和胆汁淤积,严重者可导致肝细胞坏死。但给药途径是否对肝毒性的发生有所影响,尚有待进一步探索。鉴于此,临床应坚持“能口服不注射”的合理用药原则,将药物对人体(尤其是肝脏)造成的损伤降至最低。

3.6 肝毒性发生时间、症状及患者转归

61例患者中,有49例患者在用药后10 d内发生肝毒性,占总例数的80.33%。因肝毒性最终死亡的7例患者中,肝毒性发生时间集中在用药后3~7 d。所有患者除出现全身乏力、恶心呕吐等症状外,还表现出ALT、

AST、总胆红素等指标的异常升高。经停药、换用其他抗菌药物或对症处理后,大部分(54例)患者的肝功能逐渐恢复正常,且在1个月内得以缓解。这提示临床应密切关注患者用药后尤其是用药后10 d内的各项指标水平,一旦发现肝脏受损,应立即停药并予以对症处理。

4 结语

本研究发现,喹诺酮类药物致肝毒性与患者原患疾病、年龄、药物品种、联合用药情况等相关:原患疾病为肝脏疾病或合并多种疾病的,其致肝毒性发生的风险将会升高;药物主要经肝脏代谢、老年患者和(或)联合使用多种药物时,其致肝毒性发生的风险也可能升高。此外,喹诺酮类药物致肝毒性通常发生在用药后10 d内。鉴于上述结果,笔者建议在使用喹诺酮类药物时应注意:(1)一旦发现肝毒性症状应立即停药,并给予积极治疗;(2)应严密监测用药后10 d内患者肝功能各项指标;(3)应尽量避免多种易致肝毒性药物的联合使用或及时调整给药剂量;(4)应密切关注老年等特殊人群用药;(5)优先选择经肝代谢产物少、代谢产物活性低的喹诺酮类药物;(6)对于环丙沙星等部分通过肝脏CYP酶系进行代谢的药物,应尽量避免联用CYP酶抑制剂。由于本研究纳入的案例数有限,且涉及的药物品种较多,尚无法充分反映喹诺酮类药物致肝毒性发生的规律,其具体特点及作用机制还需更多的研究加以证实。

参考文献

- [1] LAPLANTE KL, MERSFELDER TL, WARD KE, et al. Prevalence of and risk factors for dysglycemia in patients receiving gatifloxacin and levofloxacin in an outpatient setting[J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(1): 82-89.
- [2] LAPLANTE KL, RYBAK MJ, TSUJI B, et al. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*: area under the concentration-time curve/MIC ratio and resistance development with gatifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(4): 1315-1320.
- [3] OWENS RC JR, AMBROSE PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(Suppl 2): S144-S157.
- [4] FIGUEIRA-COELHO J, PEREIRA O, PICADO B, et al. Acute hepatitis associated with the use of levofloxacin[J]. *Clin Ther*, 2010, 32(10): 1733-1737.
- [5] ZIMPFER A, PROPST A, MIKUZ G, et al. Ciprofloxacin-induced acute liver injury: case report and review of literature[J]. *Virchows Arch*, 2004, 444(1): 87-89.
- [6] NORDMANN P, PECHINOT A, KAZMIERCZAK A. Cytotoxicity and uptake of pefloxacin, ciprofloxacin, and ofloxacin in primary cultures of rat hepatocytes[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1989, 24(3): 355-363.
- [7] LICATA A, RANDAZZO C, MORREALE I, et al. Fluoroquinolone-induced liver injury: three new cases and a re-

氟尿嘧啶联合对乙酰氨基酚治疗膝骨性关节炎的疗效和安全性及对相关指标的影响^Δ

任少琳^{1*}, 彭磊², 程少文², 蒋翠芸¹(1.海南医学院第一附属医院药学部,海口 570102;2.海南医学院第一附属医院创伤医学中心,海口 570102)

中图分类号 R451 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)02-0249-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.02.22

摘要 目的:观察氟尿嘧啶联合对乙酰氨基酚治疗膝骨性关节炎的疗效和安全性及对相关指标的影响。方法:选取2015年3月—2018年3月我院收治的115例膝骨性关节炎患者,按用药方案的不同分为对照组(57例)和观察组(58例)。对照组患者给予对乙酰氨基酚片0.3 g,口服,每日3次,连用8周;观察组患者在对照组治疗的基础上给予氟尿嘧啶注射液0.075 g,关节腔内注射,每周1次,4次为1个疗程,共治疗2个疗程。观察两组患者的临床疗效,治疗前后的视觉模拟评分(VAS)、Lysholm膝关节评分、Fugl-Meyer运动功能积分法(FMA)评分、Barthel指数、世界卫生组织(WHO)生存质量测定表(QOL-BREF)评分及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率为94.83%,显著高于对照组的78.95%($P<0.05$)。治疗前,两组患者VAS评分、Lysholm膝关节评分、FMA评分、Barthel指数及QOL-BREF评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者VAS评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;Lysholm膝关节评分、FMA评分、Barthel指数及QOL-BREF评分均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),且治疗期间均未见严重不良反应发生。结论:氟尿嘧啶联合对乙酰氨基酚可显著提高膝骨性关节炎患者的疗效,可改善其膝关节功能、运动功能、生活自理能力和生活质量,且未增加不良反应的发生。

关键词 氟尿嘧啶;对乙酰氨基酚;关节腔内注射;膝骨性关节炎;疗效;安全性;膝关节功能;运动功能;生活自理能力;生活质量

Efficacy and Safety of Fluorouracil Combined with Paracetamol in the Treatment of Knee Osteoarthritis and Its Effects on Related Indexes

REN Shaolin¹, PENG Lei², CHENG Shaowen², JIANG Cuiyun¹(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China; 2. Traumatic Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China)

- view of the literature[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68 (5):525-532.
- [8] XIE HJ, GRISKEVICIUS L, BROBERG U, et al. Alteration of pharmacokinetics of cyclophosphamide and suppression of the cytochrome P₄₅₀ genes by ciprofloxacin[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31(3):197-203.
- [9] GULEN M, AY MO, AVCI A, et al. Levofloxacin-induced hepatotoxicity and death[J]. *Am J Ther*, 2015, 22 (3): e93-e96.
- [10] GOETZ M, GALLE PR, SCHWARTING A. Non-fatal acute liver injury possibly related to high-dose ciprofloxacin[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2003, 22 (5): 294-296.
- [11] 宋方,何晓静,菅凌燕.氟喹诺酮类抗菌药物群体药动学/药效学的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34 (21):1862-1866.
- [12] GONZÁLEZ CARRO P, HUIDOBRO ML, ZABALA AP, et al. Fatal subfulminant hepatic failure with ofloxacin[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000. DOI:10.1111/j1572-0241.2000.02118x.
- [13] KAYE JA, CASTELLSAGUE J, BUI CL, et al. Risk of acute liver injury associated with the use of moxifloxacin and other oral antimicrobials: a retrospective, population-based cohort study[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34 (4):336-349.
- [14] SCHMELTZER PA, KOSINSKI AS, KLEINER DE, et al. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States[J]. *Liver Int*, 2015, 36(4):603-609.
- [15] 吴玉华,武谦虎.抗结核药致肝损害1 949例文献分析[J]. *西北药学杂志*, 2015, 30(6):750-753.
- [16] 吴光亮.喹诺酮类药物不良反应及其机制研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2006, 23(8):753-756.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81460339)

* 副主任药师。研究方向:医院药学、药事管理。E-mail: rshaolin@163.com

(收稿日期:2018-04-08 修回日期:2018-11-07)

(编辑:张元媛)