· 病例报告 ·

老年患者服用抗凝药导致严重肝功能损伤一例

朱业[1,2]，顾翔[1,2*]，刘佳[1,3*]

([1] 扬州大学临床医学院内科学系，江苏 扬州 225001；[2] 苏北人民医院心血管内科，江苏 扬州 225001；[3] 苏北人民医院药学部，江苏 扬州 225001)

【关键词】 华法林；利伐沙班；药物性肝损伤

【中图分类号】 R541 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.07.110

1 临床资料

患者，男性，67 岁，既往有高血压和脑梗死病史，因心悸 1 周来江苏省苏北人民医院就诊。心电图示心房扑动(图 1)，天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase，AST)30 U/L，丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase，ALT)9 U/L，碱性磷酸酶(alkaline phosphatase，ALP) 69 U/L。超声心动图显示左心房、右心房偏大，左室射血分数 51%，三尖瓣轻中度返流。肌酐(creatinine，Cr) 107.0 μmol/L，尿素氮(blood urea nitrogen，BUN)7.85 mmol/L，CHA2DS2-VASc 评分 4 分。2018 年 1 月 15 日开始予以华法林 1.25 mg，每晚 1 片，抗凝治疗。2018 年 2 月 14 日起调整华法林剂量予以 2.5 mg，每晚 1 片，口服治疗。2018 年 3 月 29 日患者出现鼻出血，无其他临床症状，否认有特殊药物、化学原料及毒物接触史。体格检查及凝血功能未见明显异常。国际标准化比值(international normalized ratio，INR)为 1.21，凝血酶原时间(prothrombin time，PT)为 15.3。血检显示肝功能：AST 332 U/L，ALT 211 U/L，ALP 66 U/L。甲、乙、丙、戊型肝炎，人类疱疹病毒，巨细胞病毒及自身抗体，免疫球蛋白七项均阴性。腹部彩色多普勒超声检查示肝小囊肿，无脂肪变性及胆道梗阻征象(图 2)。因患者使用华法林抗凝，有出血风险，故未行肝活检检查。于 2018 年 4 月 3 日行房扑射频消融术。术后复查 AST 249 U/L，ALT 199 U/L，ALP 61 U/L。起初我们观察到肝酶水平随着华法林剂量的降低而降低。患者合并高血压病，同期联用缬沙坦胶囊每日 80 mg 治疗，缬沙坦胶囊无引起肝功能损伤的不良反应报道。患者无肝脏基础疾病，排除其他药物影响后，怀疑为华法林所致的肝功能异常。2018 年 5 月 9 日，我们停止华法林抗凝治疗。停用华法林治疗 3 个月后，患者 ALT 和 AST 水平降至正常。RUCAM 评分为 7 分[华法林诱导药物性肝损伤(drug-induced liver injury，DILI)的可能性大]，R 值为 9.59，提示肝细胞损伤。肝酶谱的变化详见图 3。

1 年后，患者的心房扑动复发。考虑到新型口服抗凝剂(new oral anticoagulants，NOACs)的肝脏损伤率低于华法林，于 2019 年 11 月 12 日改用利伐沙班每日 10 mg 治疗。治疗 28 d 后，血检再次显示肝损伤：AST 572 U/L，ALT 244 U/L，ALP 82 U/L，总胆红素(total bilirubin，TBIL) 37.8 μmol/L，直接胆红素(direct bilirubin，DBIL) 17.2 μmol/L。同时，患者出现明显的巩膜黄染，利伐沙班治疗期间临床症状较华法林治疗时明显。停止利伐沙班治疗 32 d 后，肝酶水平(ALT 和 AST)下降到正常水平。考虑患者心源性脑梗死病史抗凝治疗的必要性，再次尝试服用利伐沙班 3d，结果肝酶再次升高(AST 113 U/L，AST 96 U/L，ALP 79 U/L)，停药 1 周后肝酶再次降至正常水平，高度怀疑利伐沙班引起的 DILI。RUCAM 评分为 9 分(高度可能是利伐沙班诱导的 DILI)，R 值为 7.44，提示肝细胞损伤。肝酶的变化，详见图 4。

随访 1 年后患者临床症状稳定，服用缬沙坦、倍他乐克缓释片治疗，复查肝功能指标维持正常。



图 1 心电图示心房扑动

Figure 1 Electrocardiogram shows atrial flutter

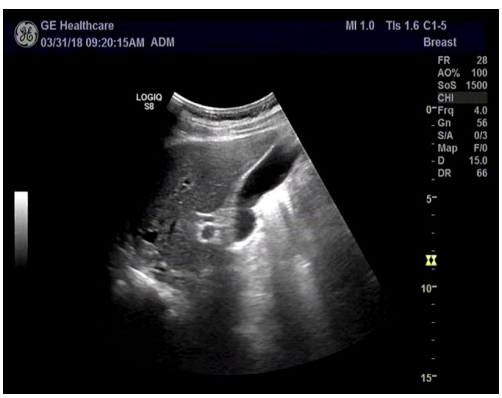


图 2 腹部肝胆超声检查

Figure 2 Abdominal hepatobiliary ultrasonography

收稿日期：2022-07-12；**接受日期**：2022-08-30

基金项目：国家自然科学基金青年基金(81800250)；中国博士后科学基金(2022M711417)

通信作者：顾翔，E-mail：guxiang@yzu.edu.cn；刘佳，E-mail：liujia85912@163.com

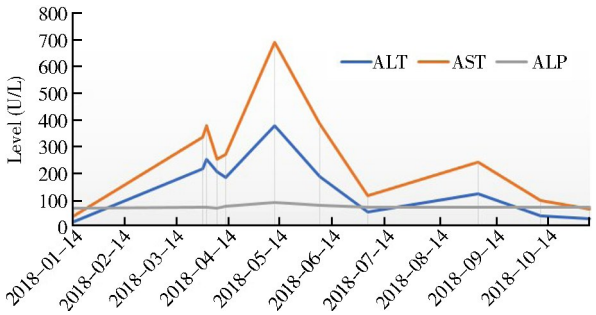


图3 患者服用华法林后肝酶含量随时间的变化情况

Figure 3 Changes of liver enzymes over time after warfarin administration

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ALP: alkaline phosphatase.

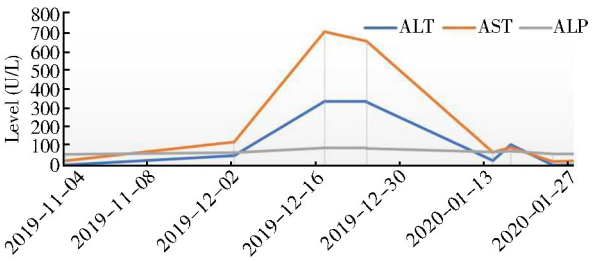


图4 患者服用利伐沙班后肝酶含量随时间的变化情况

Figure 4 Changes of liver enzymes over time after rivaroxaban administration

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ALP: alkaline phosphatase.

2 讨 论

本文报告了1例罕见的口服抗凝药物治疗房扑引起的肝功能损伤的病例。既往因口服抗凝药物引起肝损伤的病例报道很少。一项回顾性队列研究发现使用华法林的患者(n=9 101)中未发现DILI患者[1]。但在一项队列研究中,纳入了13 698例患者,其中141例(2.1%)NOACs使用者和232例(3.4%)华法林使用者发生了肝损伤[2]。虽然NOACs的肝损伤率低于华法林,但本例患者在服用利伐沙班后仍然存在肝损伤,且肝损伤发病时间较早,临床症状较明显。

DILI的发病机制复杂多样,根据受损靶细胞类型分为肝细胞损伤型(ALT≥3U且R≥5)、胆汁淤积型(ALP≥2U且R≤2)、混合型(ALT≥3U,ALP≥2U且2<R<5)和肝血管损伤型[3,4]。本例患者华法林剂量减半后,而ALT和AST并未减半,华法林诱导的肝毒性不存在剂量依赖性。而利伐沙班引起的DILI,也可能是治疗剂量的利伐沙班引起的肝毒性的特异反应,与利伐沙班的药理作用无关。特异性DILI的发生与细胞色素P450酶系统密切相关[5,6]。华法林由细胞色素P450酶系统代谢成非活性药物。利伐沙班由细胞色素P450代谢,约65%被肝脏清除[7]。该病例与口服抗凝药物(华法林和利伐沙班)诱导的肝细胞损伤(不是胆汁淤积或混合型)有关。DILI在临床很常见,但仅口服抗凝药引起肝损伤的报道很少见。在疑似病例中,需要排除其他肝损伤原因后才能确诊。该患者合并高血压病,同期联用缬沙坦胶囊每日80 mg治疗,缬沙坦胶囊无引起肝功能损伤的不良反应报道。患者无肝脏基础疾病,排除其他药物影响后,怀疑为口服抗凝药所致的肝功能异常。达比加群酯是一种前体药物,主要由羧酸酯酶代谢,分布在肠道和肝脏,在体内转化为达比加群产生活性代谢形式[8]。达比加群还可能引起肝损伤。本例患者服用达比加群后也可出现肝损伤,出于安全考虑,我们没有给患者服用达比加群酯。

Raschi等[9]计算了美国食品药品监督管理局不良事件报告的新型口服抗凝药和华法林引起肝损伤的发生率,达比加群和利伐沙班的DILI分别约为3.7%和1.7%。达比加群在美国上市前后,华法林导致的DILI分别为2.5%和2.3%。年龄(>65岁)和性别(女性)被认为是口服抗凝剂发生肝损伤的主要危险因素[10,11]。本病例为老年患者,因抗凝及出血风险未行肝活检,但结合肝损伤分型及RUCAM评分提示肝细胞损伤,可能为DILI。本病例提示,当患者口服一种抗凝药物造成肝功能损伤时,改用其他口服抗凝药物后仍可能出现肝功能异常。因此,对于这类患者,应谨慎使用其他口服抗凝药物。

综上,华法林与利伐沙班口服抗凝治疗造成严重肝损伤的病例在临床上并不多见。因此,本例报道的患者将有利于加强临床医师对DILI的认识,提高口服抗凝药物治疗的安全性。使用口服抗凝药物可能引起DILI,在临床应用时需加强患者的肝功能监护。

【参考文献】

[1] Björnsson HK, Gudmundsson DO, Björnsson ES. Liver injury caused by oral anticoagulants: a population-based retrospective cohort study[J]. Liver Int, 2020, 40(8):1895-1900. DOI: 10.1111/liv.14559.

[2] Zhao J, Blais JE, Chui CSL, *et al*. Association between nonvitamin K antagonist oral anticoagulants or warfarin and liver injury: a cohort study[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(9): 1513-1524. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000678.

[3] Quisi A, Alıcı G, Harbalıoğlu H, *et al*. The CHA2DS2-VASc score and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2020, 48(7): 656-663. DOI: 10.5543/tkda.2020.03488.

[4] Weber J, Olyaei A, Shatzel J. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with chronic renal insufficiency: a review of the literature[J]. Eur J Haematol, 2019, 102(4): 312-318. DOI: 10.1111/ejh.13208.

[5] Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, *et al*. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment[J]. Gut, 2017, 66(6): 1154-1164. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313369.

[6] Yu K, Geng X, Chen M, *et al*. High daily dose and being a substrate of cytochrome P450 enzymes are two important predictors of drug-induced liver injury[J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(4):744-750. DOI: 10.1124/dmd.113.056267.

[7] Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, *et al*. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs)[J]. Pharmacol Res, 2018, 135: 60-79. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.07.016.

[8] Rochwerg B, Xenodemetropoulos T, Crowther M, *et al*. Dabigatran-induced acute hepatitis[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2012, 18(5): 549-550. DOI: 10.1177/1076029611435840.

[9] Raschi E, Bianchin M, Ageno W, *et al*. Adverse events associated with the use of direct-acting oral anticoagulants in clinical practice: beyond bleeding complications[J]. Pol Arch Med Wewn, 2016,126(7-8): 552-561. DOI: 10.20452/pamw.3529.

[10] Guy J, Peters MG. Liver disease in women: the influence of gender on epidemiology, natural history, and patient outcomes[J]. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2013, 9(10): 633-639.

[11] Kim IH, Kisseleva T, Brenner DA. Aging and liver disease[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2015, 31(3): 184-191. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000176.

(编辑:温玲玲)