

长期口服小剂量胺碘酮致严重肝损伤1例并文献复习

吴连辉^{1,2}, 李杰^{3*}

¹华北理工大学研究生院, 河北 唐山

²威县人民医院, 河北 邢台

³河北省人民医院血液内科, 河北 石家庄

收稿日期: 2024年4月10日; 录用日期: 2024年7月19日; 发布日期: 2024年7月31日

摘要

胺碘酮是常用的广谱抗心律失常药物, 广泛用于治疗和预防多种心律失常性疾病。长期口服胺碘酮可引起心动过缓、甲状腺功能异常、肺毒性、血管异常、胃肠道反应等副作用, 而肝毒性相对少见, 仅有不到1%的患者出现明显的肝毒性, 重度肝损伤更是罕见。现报道1例长期口服小剂量胺碘酮引起的重度肝损伤, 讨论病因临床特点、治疗及预后, 为口服胺碘酮用药安全提供参考。

关键词

药物性肝损伤, 口服胺碘酮

Severe Liver Injury Caused By Long-Term Oral Low-Dose Amiodarone: A Case Report and Literature Review

Lianhui Wu^{1,2}, Jie Li^{3*}

¹School of Graduate, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²Wei County People's Hospital, Xingtai Hebei

³Department of Hematology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang Hebei

Received: Apr. 10th, 2024; accepted: Jul. 19th, 2024; published: Jul. 31st, 2024

*通讯作者。

文章引用: 吴连辉, 李杰. 长期口服小剂量胺碘酮致严重肝损伤 1 例并文献复习[J]. 亚洲心脑血管病例研究, 2024, 12(1): 1-5. DOI: 10.12677/acrvm.2024.121001

Abstract

Amiodarone is a common broad-spectrum antiarrhythmic drug, which is widely used to treat and prevent a variety of arrhythmia diseases. Long-term oral amiodarone can cause bradycardia, thyroid dysfunction, pulmonary toxicity, vascular abnormalities, gastrointestinal reactions and other side effects, while hepatotoxicity is relatively rare, with less than 1% of patients showing obvious hepatotoxicity, and severe liver injury is even rarer. This paper reports a case of severe liver injury caused by long-term oral low-dose amiodarone, and discusses the etiology, clinical characteristics, treatment and prognosis, so as to provide reference for the safety of oral amiodarone.

Keywords

Drug-Induced Liver Injury, Oral Amiodarone

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胺碘酮是最常用的抗心律失常药物之一, 用于治疗 and 预防多种难治性心律失常, 有确切而显著的疗效, 肝损伤是口服胺碘酮相对罕见的副作用, 发生率约为 15%~20%, 1% 的治疗患者出现临床明显的肝毒性。而重度肝损伤更是罕见。现报道 1 例长期口服小剂量胺碘酮引起的重度肝损伤, 讨论病因、临床特点、治疗及预后, 为胺碘酮用药安全提供参考。

2. 病例资料

患者老年女性 76 岁, 因间断胸闷、气短 6 年余, 恶心、呕吐 7 天 2023 年 7 月 12 日入院。既往有冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压, 慢性心力衰竭、心房颤动病史, 曾规律口服阿司匹林 100 mg/日, 阿托伐他汀 20 mg/晚, 利伐沙班片 20 mg/日, 酒石酸美托洛尔 6.25 mg 2/日, 沙库巴曲缬沙坦钠片 0.05 g 2/日, 雷贝拉唑肠溶片 10 mg 1/日多年, 否认特殊病史及药物、食物过敏史, 否认家族中传染病及遗传病史, 无饮酒史。期间多次查肝功能正常。2022~10 月确诊心房颤动, 开始口服胺碘酮片 0.2 g 3/日治疗, 15 天后减量(0.2/日 2 个月、0.2/隔日 3 个月、0.1/隔日 3 个月)直至维持剂量 0.1 g/日, 入院前出现恶心、呕吐不能进食, 停用上述药物, 入院查体: T 36.5°C, P 59 次/min, R 19 次/min, BP 136/66 mmHg; 皮肤巩膜无明显黄染, 颈静脉无怒张, 双肺呼吸音粗糙, 未闻明显啰音, 心界向左侧扩大, 心音低钝, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音; 腹软, 肝胆脾肋下未触及, 双下肢无浮肿, 四肢肌力及肌张力正常。**化验检查:** 心肌酶: 肌酸激酶同工酶 17.9 U/L, 肌酸激酶 79.6 U/L, 乳酸脱氢酶 1327.8 U/L, 肌红蛋白 65 ng/ml; N 端前脑钠肽 369 pg/ml; 肾功能: 尿素 6.9 mmol/L, 肌酐 85.1 μmol/L; 离子: 钠 139 mmol/L, 钾 3.3 mmol/L, 氯 102 mmol/L, 钙 2.31 mmol/L, 磷 1.07 mmol/L, 镁 0.90 mmol/L; 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 2197.7 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 2762.1 U/L, γ-谷氨酰基转移酶 71.9 U/L, 碱性磷酸酶 72.5 U/L, 总胆红素 39.7 μmol/L, 直接胆红素 15.6 μmol/L, 凝血功能: 凝血酶原时间 28.5 s, 凝血酶原活动度 29%, 凝血酶原比值 2.44, 凝血酶原 INR 值 2.54, 活化部分凝血酶原时间 42.3 s, 纤维蛋白原定量 3.12 g/L; 空腹血糖 3.81 mmol/L; 血常规: 白细胞计数 $2.81 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 75.8%, 淋巴细胞百分比 17.4%, 嗜酸细

胞百分比 0.4%, 红细胞计数 $4.28 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 132 g/L, 血小板计数 $112 \times 10^9/L$ 。血浆 EB 病毒 PCR(-), 全血巨细胞病毒 PCR(-), 抗核抗体谱(-), 肝炎全项未见异常, **肝胆超声**: 肝脏轮廓欠清, 被摸完整, 形态、大小未见明显异常。肝回声致密, 管道走行尚清, 门脉、胆总管不宽; 胆囊充盈可, 形态、大小未见明显异常, 内膜欠光滑, 壁 $< 3 \text{ mm}$, 腔内未见明显异常回声, **胸部 CT**: 双肺炎症。**心电图**: 窦性心律, 一度房室传导阻滞。**诊断**: 考虑药物性肝损伤可能性大。停胺碘酮片, 给予保肝治疗: 还原性谷胱甘肽 2.4 g 1/日, 异甘草酸镁 200 mg 1/日静脉输注, 6 日后复查丙氨酸氨基转移酶 371.8 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 86.4 U/L, 恶心、呕吐症状缓解, 饮食逐步恢复, 肝酶指标明显下降, 好转出院。出院后继续口服水飞蓟宾胶囊 70 mg 3/日保肝治疗, 并逐步加用利伐沙班片、酒石酸美托洛尔、沙库巴曲缬沙坦钠片、雷贝拉唑肠溶片及他汀类药物治疗心血管疾病。出院 1 月后复查肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 20.7 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 30.9 U/L, γ -谷氨酰基转移酶 30.9 U/L, 碱性磷酸酶 64.3 U/L, 总胆红素 27.8 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 6.3 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 21.5 $\mu\text{mol/L}$, 肝酶正常, 直接胆红素稍高, 出院后 2 个月、3 个月电话随访恢复良好, 肝功能正常, 患者肝功能指标变化表 1 所示。

Table 1. Changes of liver function indexes during hospitalization

表 1. 住院期间肝功能指标变化

日期	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	DBil($\mu\text{mol/L}$)
7 月 13 日	2197.7	2762.1	72.5	71.9	39.7
7 月 16 日	989.9	325.5	70.2	98.9	17.5
7 月 20 日	371.8	86.4	66	86.1	12
8 月 17 日	20.7	30.9	64.3	30.9	27.8

3. 讨论

药物性肝损伤的诊断: 患者入院时检查: 丙氨酸氨基转移酶 2197.7 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 2762.1 U/L, γ -氨酰基转移酶 71.9 U/L, 碱性磷酸酶 72.5 U/L, 凝血酶原 INR 值 2.54; 临床症状: 恶心、呕吐不能进食, 根据中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版) [1]可评定为重度药物性肝损伤。计算 R 值明确肝损伤类型: 患者 ALT 2197.7 U·L⁻¹ (ULN: 40 U·L⁻¹), ALP72.5 U·L⁻¹ (ULN: 135 U·L⁻¹), $R = [\text{ALT}/\text{ULN}]/[\text{ALP}/\text{ULN}] = 102.23 > 5$, 提示该患者为肝细胞损伤型。

药物相关性: 采用 Roussel Uclaf [2] (RUCAM)量表因果关系评估法(RUCAM)对本例药物肝损害因果关系进行评估: 患者年龄 ≥ 55 岁(1 分); 口服盐酸胺碘酮片前查肝功能正常, 口服盐酸胺碘酮片至出现严重临床症状及肝功能异常大于 90 天(1 分); 其他肝损伤病因检测: 血浆 EB 病毒 PCR(-), 全血巨细胞病毒 PCR(-), 抗核抗体谱(-), 肝炎全项未见异常(2 分), 胺碘酮说明书中记载该药可导致肝功能异常(2 分)。给予停药处理, 同时使用保肝药物对症治疗, 停药第 7 天患者出院 ALT 水平下降 83.08% (3 分), 第 42 天返院复诊肝功能指标恢复正常, 期间未再次使用胺碘酮。患者入院前同时使用的药物有利伐沙班片、阿托伐他汀, 说明书虽有肝损伤记载, 但既往服用多年, 期间检测数次未见肝功能异常, 可排除此药的相关性, 其他同服药物酒石酸美托洛尔、沙库巴曲缬沙坦钠片、雷贝拉唑肠溶片药物说明书中均无导致肝损伤的记载, 也未见相关文献报道, 且在患者好转出院后继续使用, 未出现肝功能异常。因此, 患者的 RUCAM 评分, 盐酸胺碘酮片为 9 分, 提示其与肝功能损伤的因果关系为极可能 ≥ 9 分; 而阿托伐他汀、利伐沙班片、酒石酸美托洛尔、沙库巴曲缬沙坦钠片、雷贝拉唑肠溶片均为 1~2 分, 提示这 4 种药与肝损伤的因果关系为不太可能(1~2 分), 结果高度提示本例患者肝损伤与盐酸胺碘酮片相关。

长期低剂量胺碘酮致肝损伤的具体机制目前尚不清楚, 我们收集了近年相对完整的数篇报道表 2 所

示, 分析可能与以下因素有关 1) 胺碘酮是一种亲脂性药物, 容易聚集于肝、肺、皮肤等器官, 其与代谢物 *N*-去乙基胺碘酮在肝脏中的浓度可能高达血清浓度的 500 倍[3], 积聚于肝脏线粒体、溶酶体等细胞器中, 影响磷脂酶 A1 和 A2 活性, 抑制脂肪酸的 β -氧化, 长期暴露可引起肝脂肪变和肝硬化[4], 而这种损害是不可逆的, 该患者肝脏超声密度稍增高, 可能已出现早期肝硬化趋势, 由于本例患者未行肝活检组织学检查, 无法在组织学方面探讨。2) 胺碘酮引起的肝损伤与剂量相关, 高剂量静脉应用引起的损伤可能是免疫机制介导[5], 而长期小剂量口服胺碘酮所导致的肝损伤则与总的累计剂量相关, 之前报道(表 2)每日维持剂量 0.2~0.4/日、累计剂量 54~1314 g、疗程 5 个月~9 年不等, 本例患者维持剂量 0.1 g/隔日, 累计剂量约 35.2 g, 持续时间约为 10 个月, 该患者单次剂量与累计剂量均明显低于报道剂量, 却出现严重肝损伤, 据此推测, 累计剂量可能只是肝损伤的一个影响因素。3) 胺碘酮的半衰期约为 55 天, 6~8 个月才能达到稳态[6], 而感染、心功能不全、药物相互作用和个体自身代谢变化等因素则可能导致稳态失衡, 本例患者同时服用的药物阿托伐他汀通过 CYP3A4 代谢, 胺碘酮是 CYP3A4 抑制剂, 可能使阿托伐他汀代谢减慢, 而阿托伐他汀说明书中有肝毒性记载, 该患者入院前虽无明显感染症状, 入院后查肺 CT 却提示双肺炎症, 由此推测感染和药物相互作用可能是本例患者肝损伤急性加重的诱因。

Table 2. Reports of liver injury caused by oral amiodarone in recent years

表 2. 近年口服胺碘酮致肝损伤报道

病案来源	性别	龄年(岁)	用药时间	单日剂量	累计剂量	首发症状	氨酶水平 AST/ALT	预后
Buggey, J. [7]	女	80	3.5 年	---	412.5 g	厌食、恶心、 疲乏	110/63	死亡
Nagata, T. [8]	男	50+	3 年	---	---	全身不适	861/1601	---
常柳祎[9]	男	77	40 个月	400 mg /d	400 g	恶心、呕吐、 吞咽困难	87/106	死亡
Case 1 [10]	男	62	9 年	400 mg /d	1314 g	无力、腹部不 适、黄疸	734/781	死亡
Case 2 [10]	男	73	6 个月	300 mg/d	54 g	疲乏、嗜睡、 消瘦	轻微异常	恢复良好
Tsuda, T [11]	男	62	12 年	200 mg/d	876 g	全身不适、水 肿	161/106	慢性肝损伤
Tsuda, T. [11]	男	72	3 年	200 mg/d	219 g	无症状肝酶 升高	189/150	恢复正常
Wu, I.U. [12]	女	69	2.5 年	400 mg /d	364.8 g	上腹痛、呕吐	226/108	肝肾衰竭
Sung, P.S. [13]	男	72	5 年	200 mg/d	365 g	腹胀	317/237	好转出院
Chang, C.C. [14]	女	84	4~5 年	400 mg/d	约 657 g	疲劳、厌食	243/154	预后差
Keng, L.T. [15]	女	88	5 个月	400 mg/d	72 g	恶心、呕吐和 腹痛	ALT45 U/L	死亡
Kang, H.M. [16]	男	75	17.5	400 mg/d	206 g	恶心、呕吐、 乏力和消瘦	123/146	恢复良好
Oikawa, H. [4]	男	85	84 个月	200 mg/d	504 g	---	81/35	肺炎、肾衰
Raja, K. [17]	女	77	3 年	200 mg/d	219 g	腹胀、气短	77/56	转为肝硬化
Salti, Z. [18]	男	70	9 个月	200 mg/d	54 g	黄疸、瘙痒、 心律失常	上限两倍	恢复良好

4. 小结与展望

胺碘酮引起的肝损伤停药是最重要治疗方法, 还可以通过保肝、支持治疗等加快恢复的过程。我们分析了口服小剂量胺碘酮致肝损伤的过程和机制, 文献中最终造成严重后果的也仅仅十几个病例报道, 相对于几千万口服胺碘酮的基础人数, 显然是个非常小的概率事件, 因此日常使用时没有必要盲目停用胺碘酮, 我们的目的是如何降低这种风险, 有必要提醒目标人群在第一年每3个月监测1次肝功能指标, 此后每6个月监测1次, 如果ALT和AST指标持续超过正常值上限两倍, 应停止治疗, 并且把用药剂量下调到最低有效治疗量, 重点应警惕联合用药风险, 用药期间出现感染时更应加强监测, 权衡风险与获益。

参考文献

- [1] 马世武, 刘成海, 刘晓琰, 等. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. 胃肠病学, 2022, 27(6): 341-375.
- [2] 于乐成, 范晔. RUCAM 诊断药物性肝损伤的进展及其与结构化专家观点评估法的比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(9): 1706-1713.
- [3] Brien, J.F., Jimmo, S., Brennan, F.J., Ford, S.E. and Armstrong, P.W. (1987) Distribution of Amiodarone and Its Metabolite, Desethylamiodarone, in Human Tissues. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **65**, 360-364. <https://doi.org/10.1139/y87-062>
- [4] Oikawa, H. (2005) Liver Cirrhosis Induced by Long-Term Administration of a Daily Low Dose of Amiodarone: A Case Report. *World Journal of Gastroenterology*, **11**, 5394-5397. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i34.5394>
- [5] Waldhauser, K.M., Török, M., Ha, H., Thomet, U., Konrad, D., Brecht, K., et al. (2006) Hepatocellular Toxicity and Pharmacological Effect of Amiodarone and Amiodarone Derivatives. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **319**, 1413-1423. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.108993>
- [6] Pollak, P. (2000) Population Pharmacokinetics of Long-Term Oral Amiodarone Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **67**, 642-652. <https://doi.org/10.1067/mcp.2000.107047>
- [7] Buggy, J., Kappus, M., Lagoo, A.S. and Brady, C.W. (2015) Amiodarone-Induced Liver Injury and Cirrhosis. *ACG Case Reports Journal*, **2**, 116-118. <https://doi.org/10.14309/crj.2015.23>
- [8] Nagata, T., Takata, K., Shakado, S. and Hirai, F. (2023) Amiodarone-Induced Hepatotoxicity. *BMJ Case Reports*, **16**, e256679. <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-256679>
- [9] 常柳祎, 祖秀宏, 栾中华, 等. 长期服用胺碘酮致肝脏不良结局[J]. 药物不良反应杂志, 2023, 25(2): 117-120.
- [10] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2012) LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.
- [11] Tsuda, T., Tada, H., Tanaka, Y., Nishida, N., Yoshida, T., Sawada, T., et al. (2018) Amiodarone-Induced Reversible and Irreversible Hepatotoxicity: Two Case Reports. *Journal of Medical Case Reports*, **12**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1629-8>
- [12] Wu, I.U., Tsai, J. and Ho, C. (2021) Fatal Acute-On-Chronic Liver Failure in Amiodarone-Related Steatohepatitis: A Case Report. *BMC Gastroenterology*, **21**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01632-9>
- [13] Sung, P.S. and Yoon, S.K. (2011) Amiodarone Hepatotoxicity. *Hepatology*, **55**, 325-326. <https://doi.org/10.1002/hep.24627>
- [14] Chang, C., Petrelli, M., Tomashefski, J.F. and McCullough, A.J. (1999) Severe Intrahepatic Cholestasis Caused by Amiodarone Toxicity after Withdrawal of the Drug. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **123**, 251-256. <https://doi.org/10.5858/1999-123-0251-siccba>
- [15] Keng, L. and Liao, M. (2018) Amiodarone-Induced Hepatic and Pulmonary Toxicity. *Postgraduate Medical Journal*, **94**, 603-603. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-135779>
- [16] Kang, H.M., Kang, Y.S., Kim, S.H., Seong, J.K., Kang, D.Y., Lee, H.Y., et al. (2007) Amiodarone-Induced Hepatitis and Polyneuropathy. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **22**, 225-229. <https://doi.org/10.3904/kjim.2007.22.3.225>
- [17] Raja, K., Thung, S., Fiel, M.I. and Chang, C. (2009) Drug-Induced Steatohepatitis Leading to Cirrhosis: Long-Term Toxicity of Amiodarone Use. *Seminars in Liver Disease*, **29**, 423-428. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1240011>
- [18] Salti, Z., Cloche, P., Weber, P., et al. (1989) A Case of Cholestatic Hepatitis Caused by Amiodarone. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, **38**, 13-16.