

内外仍有该药致肝损害的报道<sup>[1-6]</sup>。二甲双胍的主要药理作用是减少肝糖输出,促进肝糖原合成,因其有一定降脂和减重作用且价格便宜,为肥胖型 2 型糖尿病患者的首选药。但对于非糖尿病患者,其降低体重的效果有限,已有滥用该药减肥导致低血糖的报道<sup>[7]</sup>。本例提示,长期服用盐酸二甲双胍治疗的糖尿病患者应监测肝功能,非糖尿病患者切忌滥用该药减肥。

#### 参考文献

- [1] 邵来堂. 盐酸二甲双胍致谷丙转氨酶异常升高 1 例[J]. 江苏药学与临床研究, 2004, 12(S1): 82.  
[2] Babich MM, Pike I, Shiffman ML. Metformin-induced acute hepatitis[J]. Am J Med, 1998, 104(5): 490-492.

- [3] Ben MH, Thabet H, Zaghdoudi I, et al. Metformin associated acute pancreatitis[J]. Vet Hum Toxicol, 2002, 44(1): 47-48.  
[4] Nammour FE, Fayad NF, Peikin SR. Metformin-induced cholestatic hepatitis[J]. Endocr Pract, 2003, 9(4): 307-309.  
[5] Kutoh E. Possible metformin-induced hepatotoxicity[J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2005, 3(4): 270-273.  
[6] Cone CJ, Bachyrycz AM, Murata GH. Hepatotoxicity associated with metformin therapy in treatment of type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Ann Pharmacother, 2010, 44(10): 1655-1659.  
[7] 江云东. 盐酸二甲双胍用于减肥时引起严重低血糖 2 例[J]. 四川医学, 2002, 23(9): 897.

(收稿日期: 2012-04-05)

(本文编辑: 吴小艳)

## 索拉非尼滥用致肝损害

李盈 陈岳祥

**摘要** 1 例 60 岁男性患者肾癌术后自行口服索拉非尼 0.2 g, 2 次/d。2 个月后患者出现全身乏力伴巩膜黄染、尿黄。实验室检查: 总胆红素(TBil) 146  $\mu\text{mol/L}$ , 直接胆红素(DBil) 94  $\mu\text{mol/L}$ , 丙氨酸转氨酶(ALT) 959 U/L, 天冬氨酸转氨酶(AST) 1150 U/L,  $\gamma$ -L-谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT) 507 U/L。停用索拉非尼, 给予三磷酸胞苷二钠、还原型谷胱甘肽、腺苷蛋氨酸治疗。24 d 后复查肝功能: TBil 19  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 10  $\mu\text{mol/L}$ , ALT 54 U/L, AST 40 U/L,  $\gamma$ -GT 22 U/L。

**关键词** 肝炎, 药物性; 索拉非尼

中图分类号: R 979.1

文献标识码: B

文章编号: 1008-5734(2012)3-0168-02

### Liver damage due to abuse of sorafenib

Li Ying\*, CHEN Yue-xiang. \*Department of Pharmacy, Branch of Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200082, China

Corresponding author: CHEN Yue-xiang, Department of Gastroenterology, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China, Email: chenyuexiang@hotmail.com

**ABSTRACT** A 60-year-old male patient self-medicated with oral sorafenib 0.2 g twice daily after renal cancer surgery. After two months of treatment, he presented with generalized weakness, scleral jaundice and dark urine. Laboratory tests revealed the following levels: total bilirubin (TBil) 146  $\mu\text{mol/L}$ , direct bilirubin (DBil) 94  $\mu\text{mol/L}$ , alanine aminotransferase (ALT) 959 U/L, aspartate aminotransferase (AST) 1150 U/L and gamma-glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) 507 U/L. Sorafenib was stopped and he was given cytidine disodium triphosphate, reduced glutathione and ademetionine. Twenty-four days later, repeat liver function tests revealed the following levels: TBil 19  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 10  $\mu\text{mol/L}$ , ALT 54 U/L, AST 40 U/L,  $\gamma$ -GT 22 U/L.

**KEY WORDS** hepatitis, drug-induced; sorafenib

患者男, 60 岁, 因乏力 1 个月, 眼黄、尿黄 10 d, 于 2011 年 9 月 27 日入院。既往病史: 患者于 2011 年 6 月 3

日在我院行腹腔镜下左肾肿瘤根治性切除术, 手术顺利, 术后生命体征平稳。6 月 4 日肝功能检查: 总胆红素(TBil) 26  $\mu\text{mol/L}$ , 直接胆红素(DBil) 7  $\mu\text{mol/L}$ , 丙氨酸转氨酶(ALT) 11 U/L, 天冬氨酸转氨酶(AST) 28 U/L,  $\gamma$ -L-谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT) 20 U/L。患者于 6 月 10 日出院。自 6 月底, 患者为预防肿瘤复发, 自行

作者单位: 200082 上海市第一人民医院分院药剂科 (李盈); 200003 上海长征医院消化科 (陈岳祥)

通信作者: 陈岳祥, Email: chenyuexiang@hotmail.com

单独口服索拉非尼 0.2 g, 2 次/d。8 月底即本次入院前 1 个月出现全身乏力, 10 d 前出现眼黄、尿黄。我院门诊肝功能检查: TBil 22  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 6  $\mu\text{mol/L}$ , ALT 207 U/L, AST 155 U/L,  $\gamma$ -GT 74 U/L。给予口服水飞蓟宾葡甲胺等护肝治疗, 症状无明显好转, 遂再次入院。否认药物过敏史、肝病史、大量饮酒史。

体格检查: 巩膜黄染, 浅表淋巴结无肿大, 心肺体检无特殊; 腹平软, 未见肠形及蠕动波, 左后侧腰见长约 6 cm 陈旧手术瘢痕; 腹部叩诊鼓音, 肝脾肋下未及, 腹部无压痛、反跳痛和肌紧张, Murphy 征阴性。实验室检查: TBil 146  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 94  $\mu\text{mol/L}$ , ALT 959 U/L, AST 1150 U/L,  $\gamma$ -GT 507 U/L, HBV DNA  $< 1 \times 10^3$  拷贝/ml。腹部 CT 未见胆道系统异常。考虑为索拉非尼引起的药物性肝损害。停药索拉非尼, 给予三磷酸胞苷二钠 120 mg、还原型谷胱甘肽 1200 mg、腺苷蛋氨酸 500 mg 静脉滴注, 1 次/d。10 月 8 日复查肝功能: TBil 58  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 35  $\mu\text{mol/L}$ , ALT 358 U/L, AST 363 U/L。巩膜黄染、尿黄情况好转。10 月 9 日患者出院, 口服熊去氧胆酸 50 mg, 3 次/d。10 月 21 日患者于门诊复查肝功能: TBil 19  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 10  $\mu\text{mol/L}$ , ALT 54 U/L, AST 40 U/L,  $\gamma$ -GT 22 U/L。

**讨论** 本例患者在左肾肿瘤根治性切除术后为预防肿瘤复发而自行使用索拉非尼, 2 个月后发现巩膜黄染、转氨酶升高等肝功能异常表现, 考虑为索拉非尼所致药物性肝损害。

索拉非尼是一种新型信号转导抑制剂和多激酶抑制剂<sup>[1]</sup>, 用于不能手术的晚期肾细胞癌的治疗。索拉非尼的不良反应多为手足皮肤反应<sup>[2-3]</sup>。Chu 等<sup>[4]</sup>对 4883 例接受索拉非尼单药治疗患者不良反应发生情况的 Meta 分析显示, 手足皮肤反应最常见, 发生率为 33.8%, 其中Ⅲ度手足皮肤反应发生率为 8.9%。服用索拉非尼后 22.8%~43.1% 的患者会出现大便次数增多、性状稀软, 但水样便、腹泻持续时间较长的现象较少出现。1~2 级腹泻发生率为 43%, 3~4 级腹泻发生率为 2%<sup>[5]</sup>。服用索拉非尼的患者乏力和衰弱发生率也较高, 一般为轻度或者中度<sup>[6]</sup>。索拉非尼对血液系统的影响包括引起中性粒细胞减少及血小板减少, 发生率分别为 5% 和 1%<sup>[7-8]</sup>。索拉非尼引起的肝功能损害通常出现在用药 30 d 后, 以 ALT 升高为主, 发现初期进行干预及治疗, 肝功能多可恢复<sup>[9]</sup>。Herden 等<sup>[10]</sup>报道

1 例患者肝移植术后服用索拉非尼 200 mg, 2 次/d, 5 d 后出现高热、恶心和黄疸, 肝功能检查示 ALT 879 U/L, AST 893 U/L,  $\gamma$ -GT 726 U/L, 肝组织活检显示为药物过敏反应。停用索拉非尼, 2 周后患者肝功能恢复正常。Schramm 等<sup>[11]</sup>报道 1 例 65 岁女性肝衰竭患者应用索拉非尼后出现皮疹、口腔炎和腹泻, 随后出现转氨酶升高 (AST 1724 U/L), 肝脏活检显示脂肪肝、早期肝硬化和药物性肝坏死。

本例提示, 对患者应加强在医生的指导下应用处方药的宣传教育。对应用索拉非尼的患者应加强用药后监测, 出现不良反应后应及时给予相应治疗措施。

#### 参考文献

- [1] Wilhelm SM, Carter C, Tanq L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19):7099-7109.
- [2] 温英起. 多激酶抑制剂索拉非尼引起的手足皮肤反应[J]. *药物不良反应杂志*, 2009, 11(3):188-190.
- [3] 赵艳梅, 王雪梅, 张俊霞, 等. 索拉非尼引起手、足、乳头刺痛和腹泻[J]. *药物不良反应杂志*, 2008, 10(2):136-137.
- [4] Chu D, Lacouture ME, Fillos T, et al. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Oncol*, 2008, 47(2):176-186.
- [5] Strumberg D, Clark JW, Awada A, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors[J]. *Oncologist*, 2007, 12(4):426-437.
- [6] Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(26):4293-4300.
- [7] Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390.
- [8] Wu S, Chen JJ, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(2):117-123.
- [9] Wörns MA, Weinmann A, Pfingst K, et al. Safety and efficacy of sorafenib in Patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(5):489-495.
- [10] Herden U, Fischer L, Schäfer H, et al. Sorafenib-induced severe acute hepatitis in a stable liver transplant recipient[J]. *Transplantation*, 2010, 90(1):98-99.
- [11] Schramm C, Schuch G, Lohse AW. Sorafenib-induced liver failure[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(8):2162-2163.

(收稿日期: 2012-03-20)

(本文编辑: 吴小艳)