DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.07.033
第24卷第7期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 7
2002年7月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jul. 2002

文章编号:1000-5404(2002)07-0825-03

论著

中药消核片所致药物性肝炎的临床与病理特点

张绪清,王宇明,毛 青 (第三军医大学附属西南医院全军感染病研究所,重庆 400038)

提 要:目的 分析中药消核片与部分女性肝炎的关系,并探讨其所致药物性肝炎的临床与病理特点。方法 对30例病因不明的女性肝炎患者,进行各种血清肝炎相关病毒标志、自身抗体、肝功能检测及临床分析,并对10例患者进行常规病理检查。结果 30例患者病前均有服用中药消核片的病史,血清甲-戊型肝炎病毒标志及HGV RNA、TTV DNA、抗-EBV IgM、抗-CMV IgM均阴性,血清各种自身抗体阴性。服用消核片时间越长者,其肝损害也越严重。本组病例的临床表现和病理改变与病毒性肝炎基本相似,但仍有以下特点:①血清AST升高幅度明显超过ALT,分别为(407.2±203.7)IU/L和(278.1±166.2)IU/L;②83.3%患者出现黄疸,其中56.7%的患者血清TB≥171μmol/L,且以直接胆红素升高为主;③66.7%患者凝血酶原活动度降低,其中4例低于40%;④黄疸持续时间较长(9.6±3.1)周,53.3%患者超过8周。结论 中药消核片可导致严重肝损害,甚至引起急性肝衰竭。中药消核片所致药物性肝炎患者病情较重、黄疸深、持续时间长,其肝损害程度与服药时间长短密切相关。

关键词:中药消核片;药物性肝炎
中图法分类号:R282.71;R575.1 文献标识码:A

Clinical and pathological characteristics of drug hepatitis induced by a traditional Chinese drug, Xiaohe Tablet

ZHANG Xu-qing, WANG Yu-ming, MAO Qing (Department of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To analyze the relation of a traditional Chinese drug, Xiaohe Tablet, with some hepatitis in female, and explore the clinical-pathological characteristics of drug related hepatitis induced by the drug. **Methods** A cohort of 30 female patients of hepatitis with unknown causes was studied through clinical observation, serum test for autoantibodies and markers of viruses associated with hepatitis and routine liver function examination. Liver biopsy was taken for routine pathological examination in 10 patients. **Results** All patients were found negative to serum markers of hepatitis virus A-E, HGV RNA, TTV DNA, anti-CMV IgM, anti-EBV IgM and serum autoantibodies, and had a history of orally taking Xiaohe Tablet. The longer time the drug was taken, the more severe hepatic damages there were. The patients' clinical manifestations and pathological changes in this group were similar to those of viral hepatitis, but had following characteristics: ①Serum levels of AST and ALT was (407.2±203.7) IU/L and (278.1±166.2) IU/L respectively, with the former significantly higher than the latter; ② Serum total bilirubin (TB) was elevated in 83.3% patients, and more than 171μmol/L in 56.7% patients with prominently elevated direct bilirubin (DB); ③The activity of thrombinogen (PTa) was decreased in 66.7% patients, and were less than 40% in 4 patients; ④The duration of jaundice was (9.6±3.1) weeks long, and more than 8 week in 53.3% patients. **Conclusion** The Traditional Chinese drug, Xiaohe Tablet may induce severe liver damage, including acute hepatic failure. The patients' conditions are severe with significantly elevated serum TB and with much longer jaundice duration. The degree of hepatic damage is associated with the duration of taking the drug in these patients.

Key words: drug related hepatitis; traditional Chinese drug; Xiaohe Tablet

乳腺增生症是中青年妇女常见的乳腺疾病,常表现为一侧或双侧乳房内形成一个或多个形态不一、大小不等的肿块,乳房出现不同程度的胀痛、发痒或刺痛。中药消核片是治疗女性乳腺增生症及各种良性乳房包块的常用中成药,其主要成分是浙贝母、夏枯草、丹参、郁金、昆布、白花蛇舌草、金果榄等。药品说明书显示该药无肝毒性,但近年,我们观察到中药消核片具有明显的肝毒性,可引起严重肝损害,甚至诱发急性肝衰竭,危及生命。近3年,我们先后收治30例中药消核片相关的药物性肝炎,并系统研究了其临床与病理特点,现总结如下。

1 资料和方法

1.1 基本临床资料

30例女性,年龄(35.2±6.3)岁(24~46岁),门诊或院外诊断为急性无黄疸型病毒性肝炎者5例,急性黄疸型病毒性肝炎者19例,瘀胆型肝炎者1例、亚急性重型病毒性肝炎者5例,所有患者入院时病因诊断不明,入院后追问病史证实所有患者病前均存在因乳腺增生症服用中药消核片的病史,既往均无肝炎病史、饮酒史及输血史。病前3个月内除服用消核片外,均无其它任何用药史(包括避孕药)。

1.2 研究方法

1.2.1 病原学检测 ①甲-戊型肝炎病毒血清学标志的检测:血清抗-HAV IgM、HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、抗-HBc IgM、抗-HCV、HDAg、抗-HD、抗-HD IgM、抗-HEV IgM均用

作者简介:张绪清(1965-),男,湖北省鄂州市人,博士,副主任医师,副教授,主要从事病毒性肝炎的临床与发病机制研究,发表论文近30篇。
电话:(023)68754475-8005

收稿日期:2001-10-20;修回日期:2002-04-09

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

酶联免疫法(ELISA)检测;血清 HBV DNA 和 HCV RNA 分别采用聚合酶链反应(PCR)技术及反转录 PCR(RT-PCR)技术检测。②其它肝炎相关病毒血清标志的检测:血清 HGV RNA 和 TTV DNA 分别采用 RT-PCR 和 PCR 技术检测;血清抗-EBV IgM、抗-CMV IgM 用 ELISA 检测。

1.2.2 肝功能、凝血酶原活动度与自身抗体的检测 常见肝功能的所有指标均用自动生化分析仪检测,凝血酶原时间由检验科常规检测,并推算出凝血酶原活动度(PTa)。血清抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗线粒体抗体、抗 DNA 抗体等均由检验科用间接免疫荧光法检测。

1.2.3 肝组织常规病理检查 10例病人在入院后1周左右行肝穿刺活检,所取标本送我院病理研究所作常规病理检查,其中1例急性肝衰竭患者于死后进行尸体解剖。

1.2.4 统计学处理 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 临床表现

30例患者起病时均无发热,但存在不同程度的肝炎相关症状,其中乏力 24 例(80.0%)、厌油 19 例(63.3%)、食欲减退 26 例(86.7%)、恶心呕吐 7 例(23.3%)、腹胀 8 例(26.7%)、腹水 3 例(10.0%)、尿黄肤黄 25 例(83.3%)、皮肤瘙痒 2 例(6.7%)、肝性脑病 4 例(13.3%)、肝肿大 18 例(60%)、肝缩小 1 例(3.3%)、脾肿大 14 例(46.7%),其中以乏力、厌油、食欲减退等肝炎相关症状起病者 21 例(70.0%),而以尿黄肤黄为首发表现者 9 例(30.0%)。

2.2 实验室检查

2.2.1 病因检测结果 所有患者血清 HBsAg、HBeAg、抗-HBc IgM、抗 HAV IgM、抗-HCV、抗-EBV、抗-HEV IgM、抗-CMV IgM、HBV DNA、HCV RNA、HGV RNA、TTV DNA 均阴性;血清单项抗-HBs 阳性 6 例,其中 4 例有明确乙型肝炎疫苗接种史,血清抗-HBs、抗-HBe 阳性 2 例,单项抗-HBc 阳性 1 项。所有患者血清抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗线粒体抗体、抗 DNA 抗体均阴性。

2.2.2 肝功能 30例患者血清 ALT 和 AST 分别为(278.1±166.2)IU/L(105~754 IU/L)和(407.2±203.7)IU/L(95~749 IU/L),两者间相差显著($P<0.05$)。血清 ALT 高于 AST 者(ALT/AST>1.0)10 例(33.3%),而 AST 高于 ALT 者(ALT/AST<1.0)者 20 例(66.7%)。

30例患者中血清总胆红素(TB)升高者 25 例(83.3%),血清 TB 为(367.6±281.70)μmol/L(12.4~795.4 μmol/L),其中轻度升高者(<85.5 μmol/L)3 例(10.0%)、中度升高者(<85.5~171 μmol/L)5 例(16.7%)、重度升高者(≥171 μmol/L)17 例(56.7%)。血清直接胆红素(DB)占总胆红素的比例为(63.7±14.9)%(42.4%~96.6%)。

凝血酶原活动度(PTa)为(67.0±27.5)%(14%~100%),其中 PTa≥80%者 10 例(33.3%)、PTa 介于 60%~80%之间者 8 例(26.7%)、PTa 介于 40%~60%之间者 8 例(26.7%)、PTa≤40% 者 4 例(13.3%)。

血清γ氨基转肽酶、碱性磷酸酶、清蛋白、球蛋白和总胆汁酸分别为(98.0±88.7)IU/L、(114.8±44.2)IU/L、(40.3±5.1)g/L、(30.9±4.4)g/L 和(160.0±99.1)μmol/L。

2.2.3 肝组织病理改变 10例患者肝组织均有不同程度的肝细胞肿胀、胞质疏松、气球样变及肝细胞坏死,而肝细胞脂肪变性不明显,其中肝组织呈亚大块坏死者 4 例、碎屑状坏死者 2 例、点灶状坏死者 4 例;所有患者肝组织的汇管区与坏死灶内均存在不同程度的炎细胞浸润,以淋巴细胞为主,少数伴有单核细胞、中性粒细胞浸润;存在肝内胆汁淤积者 7 例;4 例汇管区纤维组织和胆小管增生。4 例病理诊断为亚急性重型肝炎,其中 1 例死后尸解也诊断为亚急性重型肝炎;另 6 例病理诊断为药物性肝炎。

2.3 消核片持续服用时间与病情

30例患者病前持续服用消核片的时间为(9.3±3.7)周(4~13 周),其中 4 周者 7 例(23.3%)、5~8 周者 11 例(36.7%)、9~13 周者 12 例(40.0%)。4 例发生急性肝衰竭,其中 1 例于病后 12 周死于感染性休克,其余 29 例经积极治疗后痊愈出院。30 例患者的病程为(10.2±3.9)周(4~18 周),黄疸持续时间为(9.6±3.1)周(1~17 周),其中黄疸持续时间小于 2 周者 2 例(6.7%),2~4 周者 2 例(6.7%),4~8 周者 5 例(16.7%),超过 8 周者 16 例(53.3%)。

7例服用消核片 4 周者的肝损害均较轻,其中仅 2 例(28.6%)出现轻度黄疸,其余 5 例均无黄疸,凝血酶原活动度均正常,血清 ALT 和 AST 分别为(226±94)IU/L 和(274±103)IU/L;服用消核片 5 周以上者的肝损害均很严重,重度黄疸者 17 例(73.9%)。服用消核片 5~8 周和 9~13 周者的血清 ALT、AST、TB 均非常显著高于服用消核片仅 4 周者,$P<0.01$;服用消核片时间越长者,其凝血酶原活动度则越低,见表 1。

表 1 消核片持续服用时间与肝损害($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 The degree of hepatic damage and the duration of taking Chinese herbs XiaoHe Tablet($\bar{x}\pm s$)

Duration of taking drug	n	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TB(μmol/L)	PTa(%)	Number of acute hepatic failure
4 weeks	7	186±94	274±103	28.5±32.4	90.1±5.5	0
5~8 weeks	11	292±85*	406±207*	278.1±169.0*	64.3±24.3*	1
9~13 weeks	12	319±211*	486±237*	503.5±291.6*	56.0±27.9*	3

*: $P<0.01$ *vs* group 4 weeks

3 讨论

药物性肝脏疾患是由药物引起的一种医源性药物损害。据报道,药物性肝炎约占所有药物反应的 10%~15%,约 25%的暴发性肝衰竭与药物反应有关。药物诱致肝损害的发病机制,除少数药物外,大多尚未完全阐明。进入肝脏的各种药物因其性能不同,致病途径常是多方面的,同一药物可以经过不同的机制损伤肝脏,从而出现不同的病变[1]。中药的肝毒性也日益受到国内外学者的重视[2]。

本组30例患者均是在入院后仔细询问才得知其病前有服用消核片的病史,且血清抗-HAV IgM、HBsAg、抗-HCV、丁型肝炎标志、抗-HEV、HBV DNA、HCV RNA、HGV RNA、TTV DNA、抗-EBV IgM、抗-CMV IgM 均阴性,血清各种自身抗体也阴性,提示本组 30 例患者的肝损害与中药消核片有关,与国内其他学者报道的结果相一致[3,4]。30例患者病前持续服用消核片的时间平均为(9.3±3.7)周(4~13 周),服用消核片时间越长者,其肝损害也越严重,进一步说明中药消核片对肝脏具有明显的直接毒性作用。因此,对于临床上肝炎

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

病毒性标志全阴性的肝炎患者应仔细询问其病前用药史，对于女性患者应询问有无服用消核片的病史，以便明确病因诊断。

本组资料显示服用消核片可引起不同程度的肝损害，严重者可导致急性肝衰竭。消核片所致的药物性肝炎的临床表现与病毒性肝炎基本相似，因而在临床上易误诊为病因不明的病毒性肝炎。但仔细分析发现本组病例仍具有以下特点：①血清 AST 升高幅度明显超过 ALT，分别为（407.2±203.7）IU/L 和（278.1±166.2）IU/L；②绝大多数患者有明显黄疸，其中半数以上的患者重度黄疸（血清 TB≥171 μmol/L），且以直接胆红素升高为主[DB/TB 为（63.7±14.9）%]；③半数以上患者凝血酶原活动度明显异常，其中 4 例低于 40%，达到急性肝衰竭的诊断标准；④黄疸持续时间较长[（9.6±3.1）周]，半数以上的患者超过 8 周；⑤预后较好，30 例患者中仅 1 例（3.3%）死于急性肝衰竭的严重并发症（感染性休克），其余 29 例经内科综合治疗痊愈出院。⑥全部为中青年女性，伴有乳腺增生症或乳房良性包块，且病前均有服用中药消核片的病史。

10 例消核片所致药物性肝炎患者的肝组织病理改变与病毒性肝炎基本相似，但肝内胆汁淤积较明显，而肝细胞脂肪变性不明显。

综上所述，中药消核片可导致严重肝损害，甚至引起急性肝衰竭危及生命。中药消核片所致药物性肝炎患者病情较重、黄疸深、持续时间长，其肝损害程度与服药时间长短密切相关。因此，广大患乳腺增生症的女性患者服用消核片时应定期检查肝功能，最好改用其它药物治疗。

参考文献：

[1] 李爱月. 药物与肝炎[A]. 见：刘泽富，聂青和 主编. 病毒性肝炎的诊断与治疗[M]. 北京：人民军医出版社，2001. 424－432.
[2] 廖莉琴. 试析中药所致药物性损害[J]. 中西医结合肝病杂志，2001，11(1)：60－62.
[3] 盛家琦，王其南，卓　超. 中药消核片所致急性肝损害 19 例报告[J]. 中华肝脏病杂志，2000，8(2)：104.
[4] 史文英. 消核片致药物性肝损害 2 例报告[J]. 中西医结合肝病杂志，1999，9(3)：4.

（编辑　王　红）

文章编号：1000-5404(2002)07-0827-01

个案与短篇

复发性鼻喉腔浆细胞肉芽肿 1 例

A case report of recurrent plasma cell granuloma in nasal cavity and endolarynx

魏运军，张学渊　（第三军医大学附属西南医院耳鼻咽喉科，重庆 400038）

患者，女，56 岁，1982 年因双鼻持续性阻塞经某医院诊断为“鼻腔浆细胞肉芽肿”，行鼻内径路肉芽肿摘除术，术后鼻阻缓解。1991 年因“鼻腔浆细胞肉芽肿复发”，行单纯放射治疗（剂量不详）后症状改善。1995 年患者受凉感冒后出现声音嘶哑，经消炎药物保守治疗数月后声嘶仍逐渐加重，并出现劳累后呼吸困难，同年来我院就诊。入院后全身辅助检查未见异常，专科检查发现双鼻腔粘膜萎缩、糜烂，上覆脓痂。纤维喉镜下见左室带前端有一大小约 0.8 cm×1.0 cm×0.7 cm 的新生物，其表面光滑，边界清楚，部分掩盖左声带及前联合，致声门裂变小，但双侧声带活动不受限。在全麻下行喉裂开探查及新生物摘除术，术中见新生物表面光滑与正常粘膜无异，但质地稍韧。术后声嘶改善，呼吸通畅，病理诊断为“喉浆细胞肉芽肿”。1998 年患者因出现声嘶加重伴劳累后呼吸困难再次入我科治疗，纤维喉镜下见双鼻腔粘膜仍广泛萎缩，未减肿物。双侧室带声带弥漫性肥厚隆起，动度下降，声门裂大小约 3 mm，声门下气管粘膜亦有肥厚隆起，致气管腔呈向心性狭窄，向下迁延约 1 cm，但其肿物表面均光滑红润。行支撑喉镜下新生物活检术，病理诊断仍为“喉浆细胞肉芽肿”。予 60 Gy 放射治疗后，复查发现喉腔及气管内肿物消退，同时声嘶好转，呼吸困难缓解。随访 3 年，病人声嘶无加重，未再出现呼吸困难。

讨论

浆细胞肉芽肿临床上不常见，据报道发生在消化系统如肝、胃等器官者较多，发生在呼吸道尤其是上呼吸道者少见，而象本例先后发生在上呼吸道多个部位者更是罕见。该病的病因尚不明了，国外有学者认为其可能的发病原因是：①变态反应的局部表现；②自身免疫性疾病；③不明原因的感染源引起的炎性病变[1]。

浆细胞肉芽肿属于炎性假瘤类疾病，病变处局部炎性增生，其中以大量浆细胞浸润为主，富含淋巴细胞及纤维组织，同时有较多的 Russell 小体[2]，本例的病理表现符合上述特征。该病影像学及肉眼下与其它增生性病变无法鉴别，最后确诊有赖于病理学诊断。其主要应与浆细胞瘤相鉴别，浆细胞瘤属于一种低度恶性或交界性肿瘤，组织中纤维成份及其它炎性细胞极少，浆细胞胞质中核分裂象常见，而浆细胞肉芽肿中基本上都是成熟的浆细胞，其胞质中核分裂象很少。

该病的临床治疗原则，大多数学者认为手术切除肿块是首选方法[3]，但对于范围较大及复发病例则选择放射治疗，也有人认为口服大剂量皮质类激素对该病有一定疗效。关于预后，一般认为手术切除后不会复发，更很少恶变及转移，而本例患

（下转 829 页）

作者简介：魏运军（1965－），男，湖北省武汉市人，主治医师，讲师，主要从事内耳微循环方面的研究，发表论文 6 篇。电话：（023）68752579

收稿日期：2002-03-10；修回日期：2002-05-15

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net