

何首乌引起重型肝炎并伴糖代谢紊乱1例并文献复习

赵春华, 陈维华, 席祯

■背景资料

肝功能损害病因复杂,常用中草药何首乌引起肝功能损害屡有报道,但引起重型肝炎者少见,合并血糖持续升高后使原本难治的重型肝炎治疗更加困难。

赵春华, 陈维华, 席祯, 宜昌市夷陵医院感染性疾病科 湖北省宜昌市 443100

赵春华, 副主任医师, 从事肝病与感染性疾病的研究。

作者贡献分布: 赵春华主持治疗及撰写文稿; 陈维华与席祯收集资料。

通讯作者: 赵春华, 副主任医师, 443100, 湖北省宜昌市夷陵区小溪塔东湖大道31号, 宜昌市夷陵医院感染性疾病科。

zch-xbfg@163.com

电话: 0717-7824665

收稿日期: 2014-07-11 修回日期: 2014-08-08

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

***Polygonum multiflorum* causes severe hepatitis and sugar metabolism disorder: A case report and literature review**

Chun-Hua Zhao, Wei-Hua Chen, Zhen Xi

Chun-Hua Zhao, Wei-Hua Chen, Zhen Xi, Department of Infectious Diseases, Yiling Hospital, Yichang 443100, Hubei Province, China

Correspondence to: Chun-Hua Zhao, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Yiling Hospital, 31 Donghu Avenue, Xiaoxita, Yiling District, Yichang 443100, Hubei Province, China. zch-xbfg@163.com

Received: 2014-07-11 Revised: 2014-08-08

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

In recent years, drug-induced liver injury has become a common disease of the liver, only after viral hepatitis and fatty liver disease (alcoholic and non-alcoholic). The wide use of Chinese herbal medicine or preparation has caused an increase in the incidence of toxic side effects and adverse reactions, with the liver being easily damaged. Occasionally, severe hepatitis may occur. Here we report a case of severe hepatitis with disorder of glucose metabolism caused by taking *Polygonum multiflorum*.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Polygonum multiflorum*; Severe hepatitis; Hyperglycemia

Zhao CH, Chen WH, Xi Z. *Polygonum multiflorum* causes severe hepatitis and sugar metabolism disorder: A case

report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4372-4375 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4372.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4372>

摘要

生首乌、制首乌化学成分复杂,引起患者肝损害机制不详,导致重型肝炎不多见;本例患者服用常用剂量制首乌50余天后导致重型肝炎,病程中发生血糖升高达糖尿病诊断标准而没有任何症状;由于患者肝损害病情进展快,及时有效的综合治疗,特别是人工肝的早期使用是抢救成功的主要原因;重型肝炎发生血糖持续升高少见,使用超短效胰岛素类似物是控制血糖的首选,不宜选用口服降血糖药物;适当控制血糖水平是重型肝炎治疗的重要方面。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 何首乌; 重型肝炎; 高血糖

核心提示: 中药何首乌可引起重型肝炎,伴有血糖升高达糖尿病水平者罕见,积极综合治疗预后良好。

赵春华, 陈维华, 席祯. 何首乌引起重型肝炎并伴糖代谢紊乱1例并文献复习. *世界华人消化杂志* 2014; 22(28): 4372-4375 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4372.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4372>

0 引言

近年来,药物性肝损害已成为仅次于病毒性肝炎、脂肪性肝病(酒精性和非酒精性)的肝脏常见疾病;随着中草药或其制剂在人们疾病治疗、保健、美容等过程中的广泛使用,由此引起的不良反应也逐渐增多,肝脏是常常受到损害的脏器之一,而且,少数患者病情严重,可发生重型肝炎^[1,2]. 我们诊治1例服用何首乌引起重型肝炎并伴有糖代谢紊乱的患者,现报道如下。

1 病例报告

男,42岁,公务员.乏力纳差、尿黄伴恶心、腹胀1 wk,于2013-03-21入湖北省宜昌市夷陵医

■同行评议者

郑素军, 副教授, 副主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

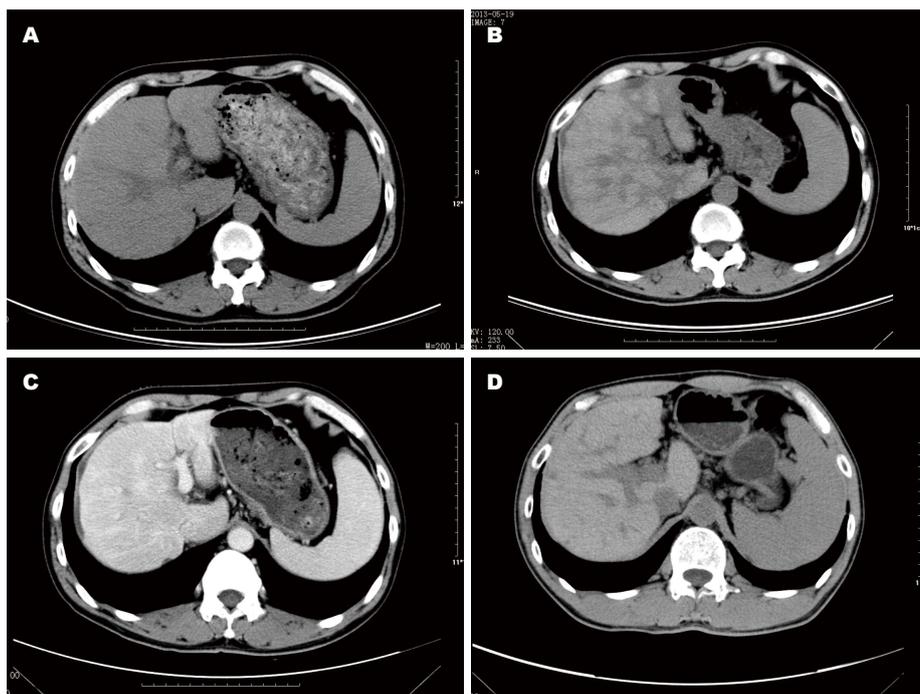


图1 患者CT扫描图。A: 患者肝脏基本正常, 脾稍大; B: 患者肝密度不均, 呈弥漫性改变, 表面不光滑, 左叶缩小, 肝缘少量弧形液体; C: 增强扫描; D: 肝实质密度不均, 脾静脉增粗, 门静脉稍增宽, 脾大。

院感染性疾病科。近10年来每年体检, 肝功能和血糖等均于正常范围, 乙型肝炎病毒及丙型肝炎病毒标志物仅HBsAb阳性(曾接种乙型肝炎疫苗), 余均阴性; 既往身体健康, 不嗜酒。查体: T: 37℃; P: 82次/min; R: 20次/min; 血压(blood pressure, BP): 120/70 mmHg。表情自如, 神志清楚; 全身浅表淋巴结未触及肿大, 未见肝掌及蜘蛛痣; 全身皮肤及巩膜明显黄染, 眼睑无浮肿, 结膜无充血; 双肺呼吸音正常, 心率82次/min, 律齐, 心音正常, 各瓣膜区未闻及杂音; 腹部平坦, 全腹柔软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, 肝区叩击痛阳性, 墨菲氏征阴性, 腹部叩诊无移动性浊音, 肠鸣音正常; 双肾区无叩痛; 双下肢无水肿。入院时查肝功能谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)1725 U/L, 谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)1242 U/L, 总胆红素(total bilirubin, TBil)184 μmol/L, 直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)96.8 μmol/L, 总蛋白(total protein, TP)65.6 g/L, 白蛋白(albmin, Alb)40.3 g/L, 球蛋白(globulin, GLO)25.3 g/L, 总胆汁酸(total bile acid, TBA)304.5 μmol/L, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)206 U/L, 谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)251.5 U/L, 胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)5357 U/L, 淀粉酶(amylase, AMS)69.5 mmol/L; 血糖4.1 mmol/L;

肾功能正常; 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)13.1 s, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)85.8%; 抗HAV-IgM阴性, 乙型肝炎标志物: HBsAg(-), HBsAb(+), HBeAg(-), HBeAb(-), HBcAb(-); 抗HCV阴性, 抗HEV-IgM阴性; 血K⁺、Na⁺、Cl⁻、Ca²⁺正常; 血常规: 白细胞(white blood cell, WBC)3.5×10⁹/L, N 62.2%, L 36%, 红细胞(red blood cell, RBC)3.8×10¹²/L, 血红蛋白(hemoglobin, HGB)115.6 g/L, 血小板(blood platelet, PLT)109×10⁹/L; 尿酮阴性, 尿糖阴性, 尿胆原+++ , 尿胆红素+++。给予多烯磷脂酰胆碱针、还原型谷胱甘肽针、丹参等护肝治疗1 wk, 症状稍减轻; 复查肝功能: ALT 315.0 U/L, AST 304 U/L, TBil 271.9 μmol/L, DBIL 152.9 μmol/L, TP 53.6 g/L, ALB 27.2 g/L, GLO 26.4 g/L, A/G 1.0, TBA 220.9 μmol/L, ALP 150 U/L, GGT 167.2 U/L; 血糖6.9 mmol/L; CT示(图1)肝脏正常, 脾稍大, 胆囊壁增厚, 胰尾稍饱满。加用促肝细胞生长素、极化液、前列腺素E1、复合维生素、每日予白蛋白10 g或血浆400 mL交替使用; 加用头孢他啶抗感染; 治疗1 wk复查肝功能: ALT 865.6 U/L, AST 642 U/L, TBil 417.8 μmol/L, DBIL 257.9 μmol/L, ALB 37.3 g/L, GLO 21.3 g/L, TBA 304.5 μmol/L, ALP 206 U/L, GGT 251.5 U/L; 血糖5.6 mmol/L; CHE 3540 U/L; PT 25.5 s, PTA 32.0%;

■ 研究前沿

无论何种病因所致的肝功能损害进行性加重, 治疗效果不明显时要警惕重型肝炎的发生; 早期使用人工肝是重要的治疗手段, 其他综合治疗, 包括有效控制血糖升高等都不可忽视。

■ 相关报道

张艳等报道了何首乌致药物性肝损伤的临床特点, 许超宇等分析了糖代谢紊乱与重型肝炎预后的关系, 但他们均是概括性地总体分析, 没有对疾病具体的演变过程、治疗措施详尽描述, 对临床具体指导侧重点不同。

■创新盘点

人们普遍印象是中草药安全,不良反应少而轻,其实中草药也可引起严重肝损害,甚至肝衰竭,并可伴血糖持续升高,此时应选用适当药物控制血糖。

查艾滋病毒抗体、巨细胞病毒抗体、EB病毒抗体均阴性;抗核抗体、抗肝肾微粒体抗体1型、抗线粒体抗体2型、抗线粒体抗体M2-3E、抗肝细胞溶质抗原1型、抗可溶性肝抗原抗体、抗GP210抗体、抗GP100抗体、抗Ro52抗体、抗平滑肌抗体均阴性。追问病史,患者为了黑发按照某权威媒体介绍,在药店购得何首乌250 g,与炒黑米、炒黑豆、炒黑芝麻各250 g打成粉末,每天晚上取15 g用开水冲服,共50余天,入院时才停药,遂诊断为何首乌引起的亚急性重型肝炎。由于血胆红素居高,行人工肝治疗,采用血浆胆红素吸附,首次血浆吸附治疗后血胆红素下降至365 $\mu\text{mol/L}$,继续每间断3-5 d行人工肝血浆胆红素吸附治疗1次,总共4次,其中3次另加血浆置换各2000 mL,血胆红素逐渐降至90 $\mu\text{mol/L}$,血糖6.4 mmol/L,症状明显改善,精神食欲基本正常。10 d后血胆红素进一步下降,但空腹血糖达8.9 mmol/L,餐后2 h血糖为18 mmol/L,糖化血红蛋白7.1%;1 wk后复查空腹血糖升至12.6 mmol/L,餐后2 h血糖20 mmol/L,给予诺和锐30总量30 U/d,按早中晚分别予12、8、10 U餐前20 min腹部或上臂外侧皮下注射,空腹血糖维持在6.5 mmol/L左右、餐后2 h血糖13 mmol/L左右;持续1 mo后诺和锐30减至20 U/d,按早晚分别为12、8 U皮下注射,空腹血糖、餐后2 h血糖控制良好;肝功能TBil 65.4 $\mu\text{mol/L}$,其余基本正常。期间肝脏复查CT(图1B, C)示:肝实质密度不均,呈弥漫性改变,表面不光滑,左叶体积缩小,左叶胆管扩张,肝缘少量弧形液体,脾静脉增粗,门静脉稍增宽,胰腺正常,脾增大,少量腹水。继续护肝治疗,诺和锐由30逐渐减至10 U/d,后逐渐停用,使用诺和锐30总共近6个月。3 mo后复查空腹血糖、餐后2 h血糖、肝功能完全正常;血常规示WBC $3.8 \times 10^9/\text{L}$,RBC $3.8 \times 10^{12}/\text{L}$,HGB 115.6 g/L,PLT $86 \times 10^9/\text{L}$;肝脏CT(图1D)示肝实质密度欠均匀,左叶缩小并胆管扩张,脾静脉增粗,门静脉稍增宽,脾大约9个肋单元,胰腺正常。

2 结果

何首乌是蓼科植物何首乌(*Polygonum multiflorum Thunb*)的干燥块根,根据首乌的炮制方法不同分为生首乌和制首乌,生首乌解毒消痈、润肠通便;制首乌补益精血、补益肝肾、强筋骨、乌须发等。

现代药理学研究^[3]发现,何首乌的主要化学

成分是2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D葡萄糖苷(二苯乙烯苷)、蒽醌类化合物(包括大黄素、大黄素甲醚、大黄酚、大黄酸等),其他成分包括磷脂、鞣质、多糖等。李玥等^[4]用生首乌醇提物临床等效量连续给药60 d,可导致小鼠肝细胞水肿变性、脂变、嗜酸性变等;张瑞晨等^[5]发现何首乌950 mL/L乙醇洗脱物是何首乌导致肝细胞损伤的主要物质,可使L02细胞阻滞于S期,并诱导细胞凋亡,而950 mL/L乙醇洗脱物中含量最多的是大黄素,且大黄素低剂量促进肝细胞生长,高剂量抑制肝细胞生长,对肝细胞的作用具有双重性;刘振丽等^[6]报道,生品何首乌二苯乙烯苷的含量显著高于各种炮制品,总蒽醌量最高而游离蒽醌量最低,炮制过程使二苯乙烯苷含量逐渐下降,总蒽醌量降低,结合蒽醌下降,游离蒽醌量增高。可见,无论是生首乌还是经过了不同炮制方法的制何首乌,其化学成分非常复杂,对肝细胞的作用也不尽相同,可能多种物质或多或少参与了肝损害的发生。

根据临床报道^[2,3,7],我们分析发现何首乌所致肝损害具有下列特点:(1)用药目的大多是为了保健或治疗白发、脱发;(2)用药后发病时间相差较大,短者1 d,长者数年,但多数在数天至数十天左右发病;用药剂量与发病时间呈一定负相关;部分患者使用药典推荐剂量6-12 g/d仍然发病;(3)与性别、年龄无明显相关性,但发病具有家族性倾向;(4)临床表现为乏力纳差、消化不良、腹胀、黄疸等肝功能急性受损表现,呈肝细胞型损害为主,酷似急性病毒性肝炎;(5)肝功能损害预后良好,极少发生重型肝炎,死亡罕见。

本例患者既往没有肝病史、不嗜酒,没有家族何首乌损肝史,虽然患者是自行服药,但也是根据权威媒体的介绍使用,剂量也在推荐范围内,但时间长达50余天,故药物的蓄积效应可能是该患者发病的重要原因之一。患者起病急,进展快,迅速出现胆酶分离、凝血异常、腹水、肝左叶缩小等,均符合亚急性重型肝炎的特征,且最终肝硬化形成;积极的综合治疗,特别是人工肝血浆胆红素吸附、血浆置换及时有效地消减了胆红素和其他毒素(可能还包括蓄积的何首乌所含损肝物质)对机体的危害,暂时替代肝细胞的解毒功能,为肝细胞再生与修复创造了良好的内环境^[8]。该患者病程中第60天左右出现糖代谢紊乱,空腹血糖达8.9 mmol/L、餐后2 h血糖18 mmol/L,均达到糖尿病诊断标准;及时予诺

■应用要点

临床上需警惕中草药引起的肝功能损害,包括肝衰竭;早发现、早治疗可改善肝衰竭的预后;肝衰竭时血糖持续升高应使用吸收快、超短效发挥作用的胰岛素类似物,能较快控制餐后血糖,又不至于发生低血糖,而不宜使用口服降糖药物。

和锐30有效控制了血糖,使代谢恢复正常;据报道^[9,10],重型肝炎血糖异常以低血糖为主,高血糖少见,引起高血糖的原因可能是肝功能严重受损时,干扰了葡萄糖利用,糖耐量降低以及胰岛素抵抗而使血糖升高;生长激素、肾上腺皮质激素、胰高血糖素等升高血糖的激素灭活障碍也可能是引起高血糖的原因;控制血糖,防止由于糖代谢异常造成免疫功能紊乱而继发感染,对于患者预后具有重要意义;而口服降糖药的胃肠道反应和可能加重肝功能损害之虞而不宜使用,皮下注射胰岛素为首选.诺和锐30为胰岛素类似物,含30%可溶性门冬胰岛素和70%精蛋白门冬胰岛素,吸收快,可溶性门冬胰岛素可超短效发挥作用,甚至即注射即进食,能较快控制餐后血糖,又不至于发生低血糖,非常适合肝源性糖尿病患者.

中医中药是祖国伟大的宝库,媒体或社区在宣传、普及相关知识时,不仅要介绍中药功效,也应着重强调中药可能的不良反应,因为普通民众感兴趣的可能是其有益的一面,而对其不良反应及危害往往忽视或关注不够,甚至出现了不良反应也不能辨别;中药无论是用于保健养生还是美容治病,均应在医生指导下使用,对

于肝脏有基础性疾病、老年患者等特殊人群应严格把握用药适应证;长疗程使用中药即使患者无肝功能损害症状也要积极监测肝功能,若有异常则要立即停药,并及时治疗.

3 参考文献

- 1 胡义扬, 黄甫. 中草药与药物性肝损伤. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 173-175
- 2 张艳, 田丰, 王志毅. 何首乌致药物性肝损伤的临床特点分析. 检验医学与临床 2012; 9: 2328-2330
- 3 练祥, 柯婷婷, 胡爱荣. 何首乌及其制剂致药物性肝损伤52例临床分析. 中华中医药学刊 2013; 31: 1133-1134
- 4 李玥, 徐立, 刘若因, 林利芬, 时乐. 生、制首乌醇提物对小鼠肝脏的影响. 海南医学院学报 2011; 17: 452-455
- 5 张瑞晨, 刘斌, 孙震晓, 徐冬艳. 何首乌提取物对人正常肝细胞L02周期阻滞及凋亡的影响. 中西医结合学报 2010; 8: 554-561
- 6 刘振丽, 宋志前, 张玲, 李淑莉. 不同炮制工艺对何首乌中成分含量的影响. 中国中药杂志 2005; 30: 336-340
- 7 徐静, 汪茂荣, 何长伦. 口服何首乌致肝损害40例临床分析. 东南国防医药 2009; 11: 209-210
- 8 刘浩, 熊静平, 孙静, 鲁晓攀. 联合血浆置换治疗对重型肝炎近期疗效的影响因素研究. 中国全科医学 2011; 14: 2728-2731
- 9 潘教治, 汪建琴. 慢性重型肝炎血糖变化与预后关系的临床分析. 重庆医学 2007; 36: 550-551
- 10 许超宇, 顾琳, 朱宇佳, 梁世寅. 糖代谢紊乱与重型肝炎预后的关系. 实用医学杂志 2008; 24: 3874-3875

同行评价

何首乌是引起肝脏损害的常见药物之一,本文对1例服用何首乌引起重型肝炎并伴糖代谢紊乱患者的诊治过程进行了报道,对于临床工作有一定借鉴意义.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

